

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

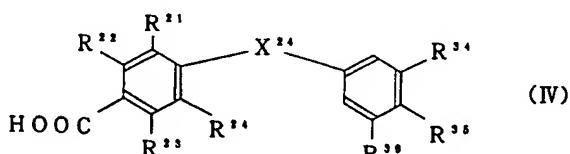
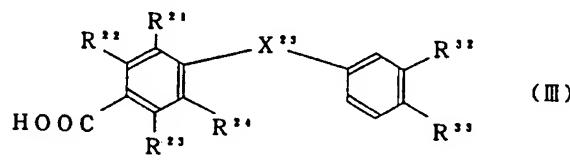
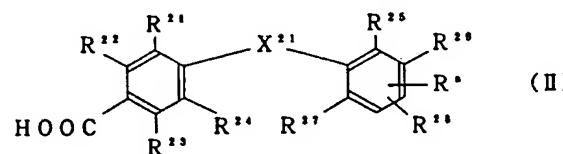
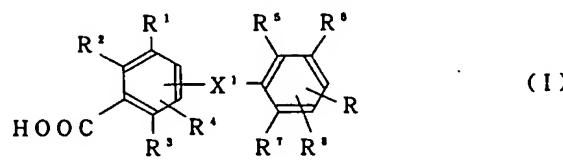
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

A1

(51) 国際特許分類 5 C07C 63/331, 65/24, 229/60 C07C 317/44, 323/62 A61K 31/19	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/24442
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00710		(43) 国際公開日 1993年12月9日 (09.12.1993)
(22) 国際出願日 1993年5月27日 (27. 05. 93)		
(30) 優先権データ 特願平4/164144 1992年5月29日 (29. 05. 92) JP 特願平4/168424 1992年6月2日 (02. 06. 92) JP 特願平4/355948 1992年12月18日 (18. 12. 92) JP		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)		間瀬年康 (MASE, Toshiyasu) (JP/JP) 〒271 千葉県松戸市二十世紀が丘九丁山81番地 Chiba, (JP)
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 原 弘 (HARA, Hiromu) (JP/JP) 〒270-11 千葉県我孫子市天王台五丁目5番2-902 Chiba, (JP)		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)
五十嵐 (IGARASHI, Susumu) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目5番9-318 Ibaraki, (JP)		
木村武徳 (KIMURA, Takenori) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目5番9-307 Ibaraki, (JP)		
伊坂雅彦 (ISAKA, Masahiko) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目5番9-208 Ibaraki, (JP)		
内藤 良 (NAITO, Ryo) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目5番9-230 Ibaraki, (JP)		
長岡 均 (NAGAOKA, Hitoshi) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市大字松栄字松栄679番31 Ibaraki, (JP)		
神徳 宏 (KOUTOKU, Hiroshi) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市松代3丁目25番4-203 Ibaraki, (JP)		
富岡健一 (TOMIOKA, Ken-ichi) (JP/JP) 〒363 埼玉県桶川市坂田1214-76 Saitama, (JP)		
		(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BB, BE (欧州特許), BF (OAPI特許), BG, BJ (OAPI特許), BR, CA, CF (OAPI特許), CG (OAPI特許), CH (欧州特許), CI (OAPI特許), CM (OAPI特許), CZ, DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GA (OAPI特許), GB (欧州特許), GN (OAPI特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, KZ, LK, LU (欧州特許), MC (欧州特許), MG, ML (OAPI特許), MN, MR (OAPI特許), MW, NE (OAPI特許), NL (欧州特許), NO, NZ, PL, PT (欧州特許), PT, RO, RU, SD, SE (欧州特許), SK, SN (OAPI特許), TD (OAPI特許), TG (OAPI特許), UA, US, VN.
		添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : MEDICINE CONTAINING BENZOIC ACID DERIVATIVE AND NOVEL BENZOIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称 安息香酸誘導体を含有する医薬及び新規な安息香酸誘導体

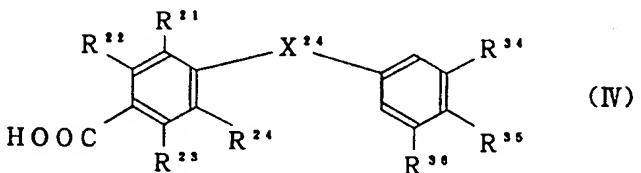
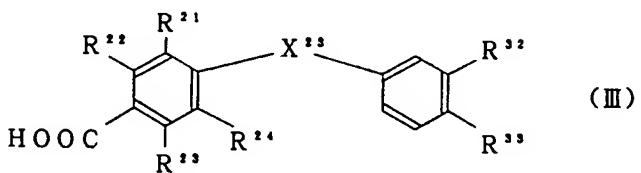
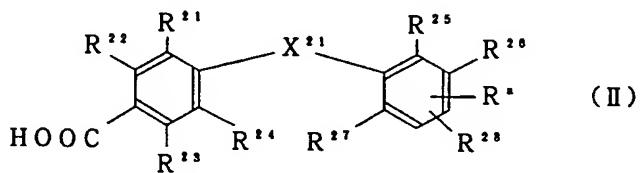
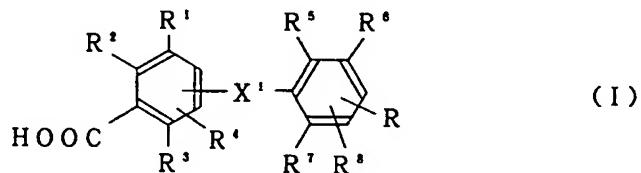


(57) Abstract

A medicine containing a benzoic acid derivative represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and any of novel benzoic acid derivatives represented by general formulae (II), (III) and (IV), all included in general formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. These compounds have a testosterone 5 α -reductase inhibiting activity and are useful for preventing and/or treating prostatomegaly, prostate cancer and the like.

(57) 要約

次の一般式 (I) で示される安息香酸誘導体又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬、並びに一般式 (I) に含まれる新規な一般式 (II)、(III)、及び (IV) で示される安息香酸誘導体からなる群より選択された任意の安息香酸誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



これらの化合物は、テストステロン 5 α -レダクターゼ阻害活性を有し、前立腺肥大症、前立腺癌などの予防及び／又は治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンドレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴー
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS ナイジェリア
CZ チェコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリー
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML モリタニア
MN モンゴル
MR モーリタニア

MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロバキア共和国
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD ナイード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ベトナム

明細書

安息香酸誘導体を含有する医薬及び新規な安息香酸誘導体

5 技術分野

本発明は安息香酸誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するテストステロン 5α -レダクターゼ阻害剤並びにテストステロン 5α -レダクターゼ阻害活性を有する新規な安息香酸誘導体及びその製薬学的に許容される塩に関する。

10

背景技術

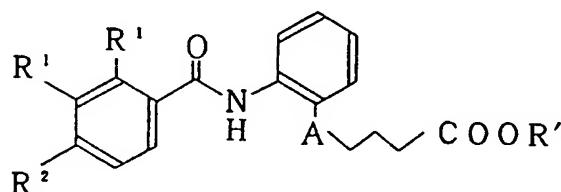
精巣および副腎より分泌されるテストステロン (T S) は、アンドロジエン標的細胞に取り込まれたのち、細胞内に存在する 5α -レダクターゼの作用を受けてジヒドロテストステロン (D H T) に還元される。このようにして生成されたD H Tは、前立腺肥大および前立腺癌の発生に密接な関係があると考えられている。さらに、男性型脱毛症、痤瘡や脂漏等の発生、亢進もD H TおよびT Sの過剰が原因の一つであると考えられている。

従って、T Sがよりアンドロジエン活性の高いD H Tに還元される作用を抑制することは、前立腺肥大等の疾病に対し極めて有効であると考えられており、従来よりテストステロン 5α -レダクターゼ阻害作用を有する化合物の合成研究が種々試みられてきた。

従来、テストステロン 5α -レダクターゼ阻害活性を有する物質としては、ステロイドタイプの化合物と非ステロイドタイプの化合物が知られている。

ステロイドタイプの化合物としては例えば特公昭63-65080 号公

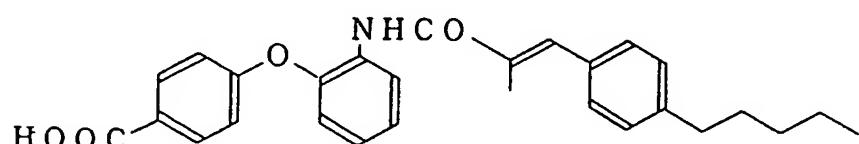
報記載の化合物が、また非ステロイドタイプの化合物としては例えば特開平1-156950号公報に記載の下式のベンゾイルアミノフェノキシブタン酸誘導体が知られている。



(式中の記号の定義は上記公報参照)

特に、このクレームに含まれるONO-3805は、従来の非ステロイド化合物の中で 5α -レダクターゼ阻害活性が最も強力であったことが知られている。しかしながら、この化合物は、本発明化合物と構造を全く異にしているばかりでなく、その活性はステロイドタイプの化合物に比較して50倍以上弱い。また、ONO-3805はラット由来酵素に選択的に作用する化合物で、ラットに対しては強力な活性を示すがヒト由来酵素に対する活性は十分なものではなかった。

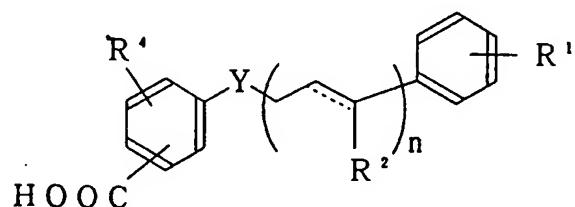
また、特開昭62-198652号公報には、式



で示された化合物が具体的に開示されている。しかしながら、該化合物は、カルボキシフェノキシフェニルのo位に、特定の置換アミドを有することが必須である点で、本発明化合物と構造を異にして

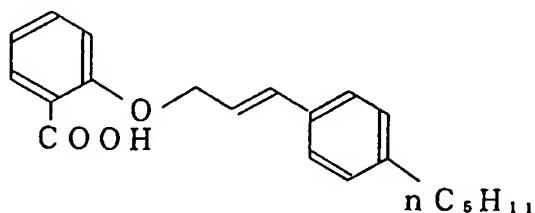
いるばかりでなく、前記ONO-3805と同様ラット由来酵素に選択的に作用する化合物であることが認められた。

さらに、特開昭60-142936号公報には、一般式



(基の定義は公報参照)

で示される化合物が開示され、具体的には、



で示される化合物を得たことが示されている。該公報記載の広範なクレームの中に、本願化合物の一部が包含されるが、該公報に具体的に開示されているのは安息香酸のo位に連結基を介してフェニル基が置換した化合物のみであり、本願化合物であるp位又はm位に置換した化合物については何等開示がなく、該公報は本発明化合物を教示するものではないと考えられる。しかも該公報記載の化合物は前述のONO-3805と同様にラット由来酵素に選択的でありヒト由来酵素に対する活性が低いことも確認されている。

一方、本発明化合物に関連する安息香酸誘導体としては、下記のものが公知であり、本発明医薬化合物中にはこれら公知の物質が包

含されている。

- (a) 4-(4-フェニルフェノキシ) 安息香酸 (特公昭56-451号)
- 5 (b) p-クロルスルホニル-又はスルファモイルで置換されてもよい4-(4-フェニルフェニルスルホニル) 安息香酸 [Zh. Org. Khim., 18(5), 1006-10 (1982)]
- (c) 4-(2-ナフチルオキシ) 安息香酸 (特公昭50-15512号)
- (d) 4-[2-(2-ナフチル)エチル] 安息香酸 [J. Pharm. Sci., 64(7), 1170-3]
- 10 (e) 4-[(2-ナフチル)アミノ] 安息香酸 (DE 2,702,058-A)
- (f) 4-[(2-ナフチル)メチル] 安息香酸、4-[1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ナフチル]メチル] 安息香酸 [Zh. Frikl. Khim., 52(1), 157-63(1979)]
- 15 (g) 4-[2-(1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ナフチル)エチル] 安息香酸 [J. Med. Chem., 32(5), 1098-108(1989)]
- (h) 4-[(3-クロロフェニル)チオ] 安息香酸 [Collect, Czech. Chem. Commun., 57(1), 194-203]
- 20 (i) 4-[(4-クロロフェニル)チオ] 安息香酸 [C. A., 95(5): 42578 m]
- (j) 4-[(4-クロロフェニル)メチル] 安息香酸 [J. Chem. Soc., C, (18), 2586-91(1970)]
- (k) 4-(4-クロロフェノキシ) 安息香酸 (US 5,034,410)
- 25 (l) 4-(6-アセトキシ又はヒドロキシ又はメトキシ-2-ナフチルオキシ) 安息香酸 (EP 0,490,751-A)

(m) 4-(4-フェノキシフェノキシ) 安息香酸 (US 5110894等)

(n) 4-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ) フェノキシ] 安息香酸 [Sen-i Gakkaishi, 48(3), 138(1992)]

5 (o) 4-[4-(4-アセトキシフェノキシ) フェノキシ] 安息香酸 (特開昭58-219223号)

(p) 4-[4-(4-クロロフェニルスルホニル) フェノキシ] 安息香酸 [Khim. Khim. Tekhnol., 23(8), 958(1980)等]

10 (g) 4-(4-フェノキシフェノキシ) 安息香酸、4-(4-フェノキシフェニルチオ) 安息香酸、4-[N-アリール-N-(フェノキシフェニル) アミノ] 安息香酸 (特開昭58-208320号)

(r) 4-[4-(4-ヒドロキシ、アセチル又はメトキシ-フェノキシ) フェノキシ] 安息香酸 (特公平3-7691号)

15 しかしながら、これらの文献には、これらの化合物について、用途の記載がなされていないか、あるいはポリマーやその他の化合物の合成原料であること、線維素溶解作用や脂肪血症低下作用を示す化合物であること、並びにテルペン類及びテルペノイド化合物であることが記載されているだけであり、テストステロン 5 α -レダクターゼ阻害作用を有することについては全く記載されていない。

20 発明の開示

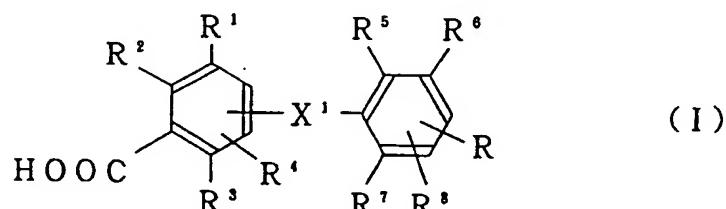
かかる技術水準下、本発明者らは、従来 5 α -レダクターゼ阻害活性を有する化合物とその構造を異にする下記一般式 (I) で包括される安息香酸誘導体又はその製薬学的に許容される塩が、従来知られている非ステロイドタイプの化合物と比較して数倍乃至数百倍強力なヒトテストステロン 5 α -レダクターゼ阻害作用を有することを認め、本発明を完成させるに至った。また、本発明化合物の

ほとんどは、従来知られているステロイドタイプの 5α -レダクターゼ阻害化合物との比較においても、それに匹敵する活性を有し、本発明化合物中には、そのステロイド化合物よりもさらに優れた活性を有する化合物も含まれていることが確認された。

すなわち、本発明は下記一般式 (I) で示される安息香酸誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する 5α -レダクターゼ阻害剤、あるいは男性ホルモンの作用に起因する疾患を予防及び／又は治療するための化合物 (I) 又はその製薬学的に許容される塩の使用、あるいは該化合物を用いて該疾患を予防及び／又は治療する方法をその構成とし、その提供を目的とする。

また、上記化合物 (I) のうち、下記一般式 (II)、(III) 及び (IV) で示される化合物は、いずれも新規であり、本発明には、化合物 (II)、(III) 若しくは (IV) 又は製薬学的に許容される塩の発明も含まれ、これらの化合物の提供をも目的とする。

(1) 化合物 (I)



〔式中の記号は以下の意味を表わす。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 ：同一又は
異って、水素原子又は有機残基；

X^1 ：式 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、又は $-(O)_l-A^1-(O)_m-$
で示される基；

R : 水素原子 ; 有機残基 ; 又は式 $-R^{10}$ 、 $-A^2-R^{10}$ 、
 $-X^2-R^{10}$ 、 $-A^2-X^2-R^{10}$ 、 $-X^2-A^3-R^{10}$ 、
 $-A^2-X^2-A^3-R^{10}$ 、又は $-X^2-A^2-X^3-R^{10}$ で
示される基 ;

n : 0, 1 又は 2 ;

R^q : 水素原子又は低級アルキル基 ;

ℓ 及び m : 同一又は異って、0 又は 1 ;

A^1 : 炭素数が 1 乃至 20 個のアルキレン基又は低級アルケニレン基 ;

R^{10} : 置換基を有していてもよい芳香族炭素環基 ; 又は置換基を有していてもよく、架橋されていてもよいシクロアルキル基 ;

A^2 及び A^3 : 同一又は異って、低級アルキレン基、低級アルケニレン基、又は低級アルキニレン基 ;

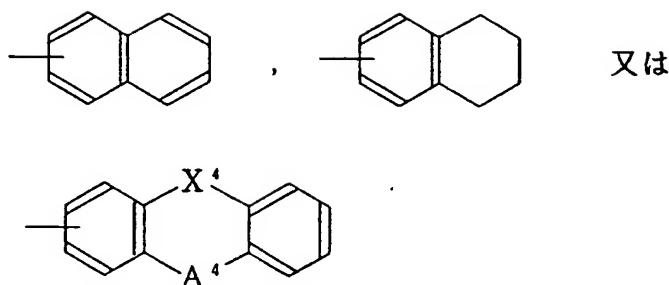
X^2 及び X^3 : 同一又は異って、式 $-O-$ 、 $-(O)_q-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、

又は $-C=$ で示される基 ;

q : 0, 1 又は 2 ;

R^{11} : 水素原子、低級アルキル基、芳香族炭素環基、又はアラルキル基。

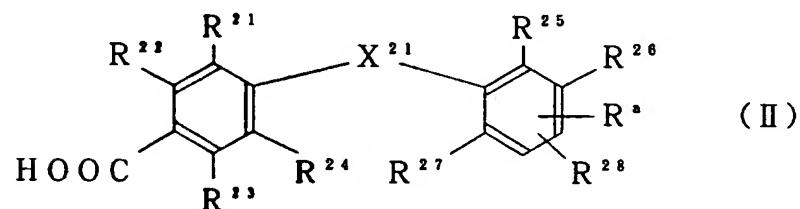
但し、R は水素原子以外の基であるときは X^1 に対し m 位又は p 位に結合するものであり、また R は R^q とベンゼン環と共に一体となり、式



で示される縮合環を形成していてもよい（ここに、A⁴ は単結合又

はメチレン基を、X⁴ は式 $-\text{C}=\text{O}-$ 又は $-\text{C}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{R}^{13})-$ で示される基を、R¹²及びR¹³は同一又は異って水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又はヒドロキシ基を意味する）】

(2) 化合物 (II)



（式中の記号は以下の意味を表わす。

R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷及びR²⁸：同一又は異って、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、トリハロゲノメチル基、カルボキシ低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、又はモノ-若しくはジ-低級アルキルアミノ基；

X^{21} : 式 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、

$-CH_2-O-$ 、又は $-O-CH_2-$ で示される基；

R^a : 式 $-R^{30}$ 、 $-A^{22}-R^{30}$ 、 $-X^{22}-R^{30}$ 、 $-A^{22}-X^{22}-R^{30}$ 、

$-X^{22}-A^{23}-R^{30}$ 、 $-A^{22}-X^{22}-A^{23}-R^{30}$ 又は

$-COCH_2-R^{30}$ で示される基；

r : 0, 1 又は 2;

R^{29} : 水素原子又は低級アルキル基；

R^{30} : ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、トリハロゲノメチル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基からなる群より選択された一又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族炭素環基；低級アルキル基で置換されていてもよく、架橋されていてもよいシクロアルキル基；

A^{22} 及び A^{23} : 同一又は異って、低級アルキレン基、低級アルケニレン基、又は低級アルキニレン基；

X^{22} : 式 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-N-$ で示される基；

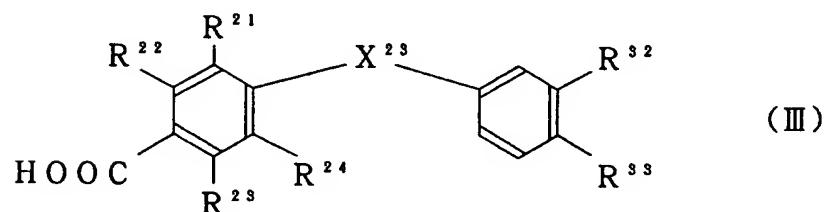
t : 0, 1 又は 2;

R^{31} : 水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、又は芳香族炭素環基。

但し、(a) X^{21} が式 $-O-$ 又は $-SO_2-$ で示される基であって、 R^a が p -フェニル基のとき、(b) X^{21} が式 $-O-$ で示される基であって、 R^a が p -フェノキシ基、 p -(p -ヒドロキシフェノキシ) 基、 p -(p -メトキシフェノキシ) 基、又は p -(p -アセチル

フェノキシ) 基のとき、又は(c)X²¹が式-O-で示される基であつて、R^aがp-(p-クロロフェニルスルホニル) 基のときR²¹乃至R²⁸の少なくとも一つは水素原子以外の基を意味する。)

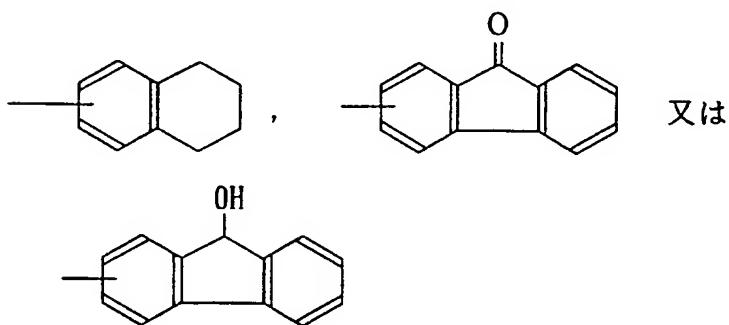
(3) 化合物(III)



(式中R²¹、R²²、R²³及びR²⁴は前記の意味を有し、他の記号は以下の意味を表わす。

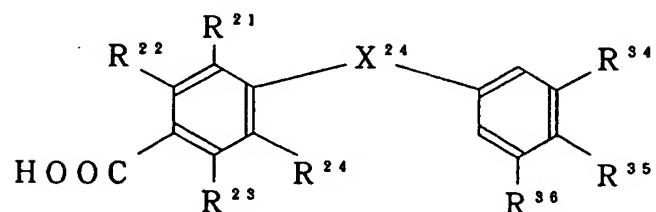
X²³：式-O-、-S-、又は-NH-で示される基；

R³²及びR³³：両者はベンゼン環と共に一体となり、式



で示される縮合環を形成する。)

(4) 化合物(IV)



〔式中、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} は前記の意味を有し、他の記号は以下の意味を表わす。〕

X^{24} ：式 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ で示される基；

R^{34} 、 R^{35} 及び R^{36} ：同一又は異って、水素原子、ハロゲン原子、

5 低級アルキル基、低級アルコキシ基であって、

(1) 少なくとも2つはハロゲン原子、

(2) 何れも低級アルコキシ基、又は

(3) R^{21} 乃至 R^{24} の少なくとも1つがハロゲン原子を表わす。〕

以下、これら本発明化合物(I)乃至(IV)につき詳述する。

10 本発明医薬の有効成分である化合物(I)は、後述する薬理実験結果から明らかのように、その R^1 乃至 R^8 、 R 及び X^1 を種々の一価基や二価基で置換乃至変換してもいずれも強力なテストステロン 5 α -レダクターゼ阻害活性を示すことから安息香酸のm位又はp位特にp位に連結基を介して置換(m又はp位)又は未置換の15 ベンゼン環が連結している点に、強力な薬理活性をもたらす化学構造上の特徴を有するものと認められ、この構造が基本構造となりうるものと考えられる。

従って、 R^1 乃至 R^8 や R が示す有機残基及び R^{10} が示す「置換基を有いていてもよい芳香族炭素環基」の置換基は、芳香族炭素環に結合しうる有機残基であればいずれでもよく、具体的に例示すればアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などの炭化水素基群；ハロゲン原子；ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アシルオキシアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アミノアルキル基、モノー25 又はジアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基などの置換炭化水素基群；ヒドロキシ基、アルコキシ基、フェノキシ

基、フェニルアルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、フェニルチオ基、フェニルアルキルチオ基、カルボキシアルコキシ基、カルボキシアルキルチオ基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、アルコキシカルボニルアルキルチオ基などの水酸基系の置換基群；

5 カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイル基、アリールカルボニル基、アリールアルカノイル基、スルホン酸基、オキザモイル基、アルコキサモイル基などのアシル系の置換基群；オキソ基やチオキソ基；シアノ基；ニトロ基；アミノ基、モノー又はジー（アルキル、アリール、アラルキル）置換アミノ基、ヒドロキシアミノ基、アルコキシイミノ基などのアミノ系の置換基群；など医薬化合物のベンゼン環の置換基として通常用いられる置換基の全てが挙げられ、中でもハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、トリハロゲノメチル基、カルボキシ低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノー又はジー置換アミノ基などが好適な基として挙げられる。

中でもR¹乃至R⁸の置換基としては、例えばハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、シアノ基やニトロ基などの電子吸引性の基が好ましく、また、その置換基はR¹乃至R⁴、特にR¹及び／又はR⁴の位置に置換するのが好適である。また、「架橋されていてもよいシクロアルキル基」に置換していくてもよい置換基としては、該シクロアルキルの置換基として通常用いられる置換基の全てが挙げられ、例えば低級アルキル基等が挙げられる。

20 25

なお、この一般式（I）に限らず、具体的基を明示した一般式（II）乃至（IV）や後記一般式の定義において、「低級」とは、特に断らない限り、炭素数が1乃至6個の直鎖状又は分岐状の炭素鎖を意味する。

5 従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのC₁ - C₄アルキル基、とりわけメチル基、エチル基が好適な基として挙げられる。

10 「低級アルケニル基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチルアリル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチルアリル基、1,1-ジメチルビニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられ、中でもC₂ - C₄アルケニル基、とりわけC₂ - C₃アルケニル基が好適である。

15 「低級アルキニル基」は、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキニル基であって、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニ

ル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等が、好適にはC₂-C₄アルキニル基、至適にはエチニル基が例示される。

5 また、「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でもC₁-C₃アルコキシ基が好ましい。

10 「低級アルキレン基」としては、具体的にはメチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などのC₁-C₆アルキレン基が挙げられ、好ましくはC₁-C₅アルキレン基である。

15 「低級アルケニレン基」としては、具体的には例えばビニレン基、プロペニレン基、2-プロペニレン基、メチルビニレン基、ブテニレン基、2-ブテニレン基、3-ブテニレン基、1-メチルプロペニレン基、2-メチルプロペニレン基、ペンテニレン基、1-メチルブテニレン基、ヘキセニレン基などのC₂-C₆アルケニレン基が挙げられ、中でもC₂-C₅アルケニレン基が好適である。

20 「低級アルキニレン基」としては、エチニレン基、プロピニレン基、2-プロピニレン基、ブチニレン基、2-ブチニレン基、3-ブチニレン基、3-メチルプロピニレン基、ペンチニレン基、4-メチルブチニレン基、ヘキシニレン基等が例示され、好適にはエチニレン基、プロピニレン基、2-プロピニレン基である。

「カルボキシ低級アルキル基」は、前記低級アルキル基の任意の水素原子がカルボキシ基で置換された基であって、具体的には例えばカルボキシメチル基、2-カルボキルエチル基、1-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、2-カルボキシ-1-メチルエチル基、4-カルボキシブチル基、3-カルボキシ-2-メチルプロピル基、5-カルボキシペンチル基、6-カルボキシヘキシル基などが例示されるが、中でもカルボキシC₁-C₄アルキル基、とりわけカルボキシC₁-C₃アルキル基が好適である。

「カルボキシ低級アルコキシ基」は前記低級アルコキシ基の任意の水素原子がカルボキシ基で置換された基であって、具体的には例えばカルボキシメトキシ基、2-カルボキシエトキシ基、1-カルボキシエトキシ基、3-カルボキシプロポキシ基、2-カルボキシ-1-メチルエチルオキシ基、4-カルボキシブトキシ基、3-カルボキシ-2-メチルプロピルオキシ基、5-カルボキシペンチルオキシ基、6-カルボキシヘキシルオキシ基などが例示されるが、中でもカルボキシC₁-C₄アルコキシ基、とりわけカルボキシC₁-C₃アルコキシが好適である。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アミルオキシカルボニル基、イソアミルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基などが例示され、中でもC₁-C₃アルコキシカルボニル基が好適である。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の一つ又は二つの水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味する。

具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ペニチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基等モノアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等ジ置換された対称型のジアルキルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、ブチルプロピルアミノ基等非対称型のジアルキルアミノ基が挙げられ、中でもメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基などが好適である。

A¹ が示す炭素数 1 乃至 20 個のアルキレン基としては、前記低級アルキレン基の例示に加え、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基、ノナメチレン基、デカメチレン基、ウンデカメチレン基、ドデカメチレン基、トリデカメチレン基、テトラデカメチレン基、ペンタデカメチレン基、ヘキサデカメチレン基、ヘプタデカメチレン基、オクタデカメチレン基、ノナデカメチレン基、エイコサメチレン基などが例示でき、中でも C₁ - C₁₀ アルキレン基、とりわけ C₁ - C₇ アルキレン基が好適である。

「アシル基」は、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基などの C₁ - C₂ アルカノイル基；ベンゾイル基などの単環又は多環の炭素環アリールカルボニル基；ベンジルカルボニル基などの単環又は多環の炭素環アリールアルカノイル基；メトキサモイル基などの低級アルコキサモイル基等が挙げられ、中でもアルカノイル基、アリールカルボニル基などが好適なものとして挙げられる。

「ハロゲン原子」は特に限定されるものではなく、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など全てのハロゲン原子が挙げられる。

「トリハロゲノメチル基」としてはトリフルオロメチル基、トリクロロメチル基等であるが、トリフルオロメチル基が特に好適である。

「シクロアルキル基」は、炭素数が3～8個のものが好適であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等であり、好ましくはC₅～C₇シクロアルキル基、至適にはシクロヘキシル基である。

「架橋されたシクロアルキル基」としては、アダマンチル基、ビシクロ[2.2.2]オクチル基、ビシクロ[3.2.1]オクチル基、ビシクロ[3.3.1]ノニル基などが挙げられるが、中でもマダマンチル基が好適である。

R¹⁰、R¹¹、R³⁰又はR³¹が示す「芳香族炭素環基」は、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントラセニル基、フェナントレニル基などの単環式、二環式、三環式のアリール基が挙げられ、中でもフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基が好適である。

「アラルキル基」は、前記低級アルキル基の任意の1乃至3個の水素原子が前記アリール基で置換された基であって、フェニル基で例示すればベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、1-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルエチル基、4-フェニルブチル基、2-メチル-3-フェニルプロピル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルペンチル基、ベンズヒドリル基、トリチル基な

どが挙げられ、中でもベンジル基、フェネチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基などが好適である。

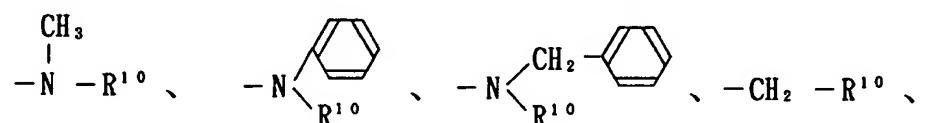
本発明の化合物(I)、(II)、(III)及び(IV)は、塩基との塩を形成する。また、置換基の種類によっては酸との塩を形成する場合もある。本発明にはこれら化合物の製薬学的に許容される塩も含まれ、かかる塩としては、具体的には、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、シクロヘキシリルアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸などの塩基との塩、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマール酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、炭酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸などの酸との酸付加塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

また、化合物(I)、(II)、(III)、(IV)やそれらの製薬学的に許容される塩は、置換基の種類によっては、不斉炭素原子の存在に基づく光学異性体、二重結合の存在に基づく幾何異性体、ケト-エノール互変異性体など各種の異性体が存在する。本発明にはこれら異性体の単離されたものやその混合物も包含される。また、本発明の化合物は水和物やエタノールなどの溶媒和物や結晶多形として単離される場合もあり、本発明にはこれらの水和物、溶媒和物や結晶多形の物質も含まれる。

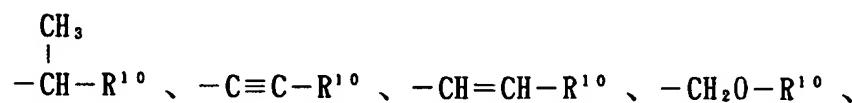
本発明化合物中、特に好適な化合物は、R(従ってR³も同様)が式-R¹⁰、-A²-R¹⁰、-A²-X²-R¹⁰、-X²-A³-

R^{10} 、 $-A^2-X^2-A^3-R^{10}$ 又は $-CO-CH_2-R^{10}$ で示される基であり、 R^{10} がハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、トリハロゲノメチル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アシリル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基からなる群より選択された一又はそれ以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル又はナフチル基、低級アルキル基で置換されていてもよく、架橋されていてもよいシクロアルキル基である化合物が挙げられる。更に好ましくは、

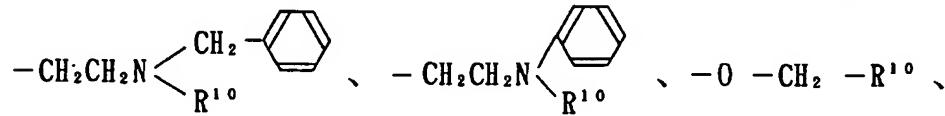
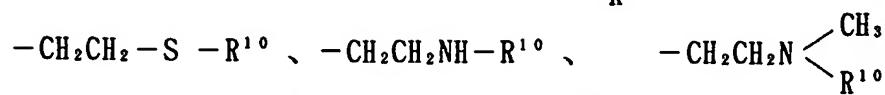
R が式 $-R^{10}$ 、 $-O-R^{10}$ 、 $-S-R^{10}$ 、 $-NH-R^{10}$ 、



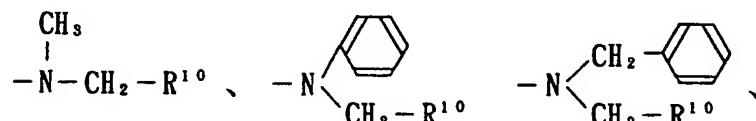
$-CH_2CH_2-R^{10}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-R^{10}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-R^{10}$ 、



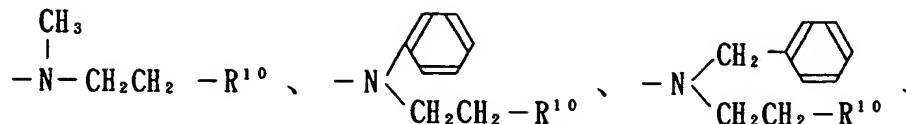
$-CH_2S-R^{10}$ 、 $-CH_2NH-R^{10}$ 、 $-CH_2N \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ R^{10} \end{array}$ $-CH_2CH_2-O-R^{10}$ 、



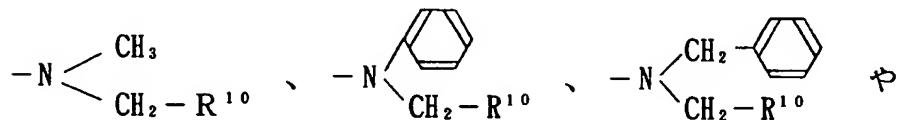
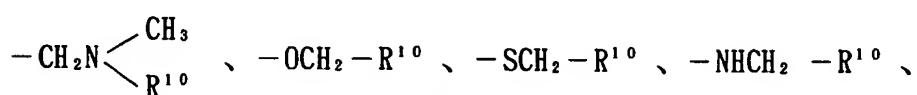
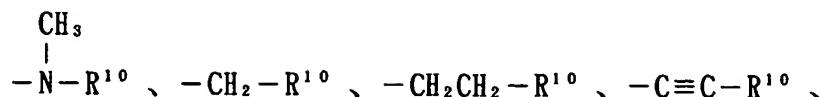
$-S-CH_2-R^{10}$ 、 $-NH-CH_2-R^{10}$ 、



$-O-CH_2CH_2-R^{10}$ 、 $-S-CH_2CH_2-R^{10}$ 、 $-NH-CH_2CH_2-R^{10}$ 、



ある化合物、とりわけ式 $-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NH}-\text{R}^{10}$ 、



$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^{10}$ で示される基であって、 R^{10} が前記特定の基である化合物が好適である。

本発明化合物は、さらに R （従って R^+ も同様）が前記の基であ

って、かつ X^1 が式 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}-$ （ R^9 は前記の意味を有する）、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ で示される基、より好ましくは式 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ 、至適には $-\text{O}-$ である化合物がより好適である。

本発明化合物のほとんどは、格別優れた活性を有するが、中でも下記に示す化合物は特に優れたものとして挙げることができる。

(1) 4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸又はその製薬学的に許容される塩。

(2) 3-クロロ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸又はその製薬学的に許容される塩。

(3) 3-フルオロ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸又

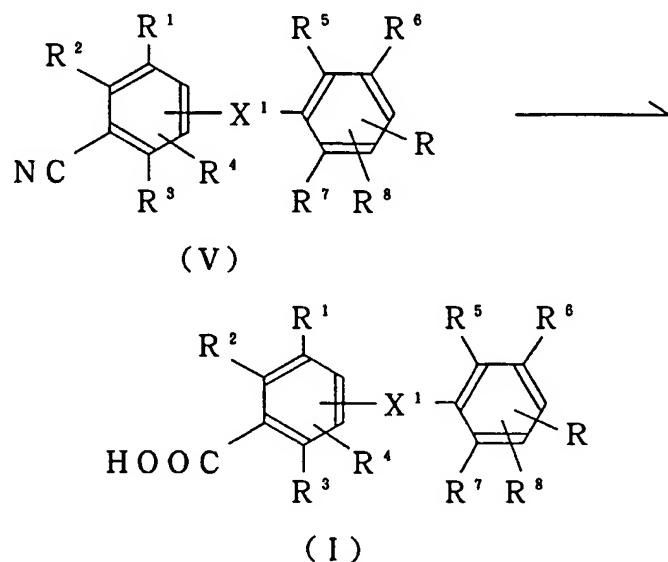
はその製薬学的に許容される塩。

(4) 3-メトキシ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸又はその製薬学的に許容される塩。

(化合物の製造法)

本発明の化合物(I)乃至(IV)は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法を示す。

第1製法



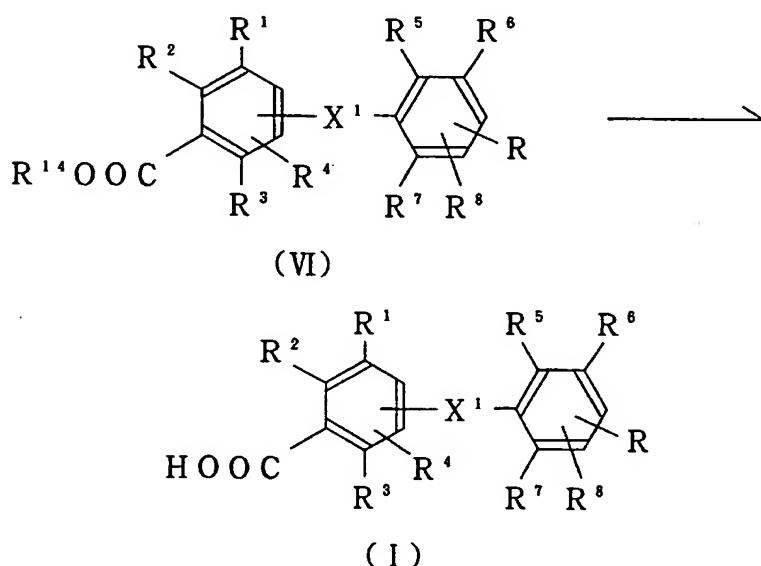
(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X¹及びRは前記の意味を有する)

本発明の医薬化合物(I)並びにこの化合物(I)に含まれる本発明化合物(II)、(III)及び(IV)は、対応するニトリル化合物(V)を加水分解することにより製造できる。

反応は常法によって行うことができ、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の濃アルカリ中、あるいは塩酸、硫酸又はリン酸などの

強酸中、加熱、好ましくは加熱還流するのが好ましい。通常溶媒としては、エタノール、メタノール、イソプロパノールなどのアルコール等水と混合しうる有機溶媒が用いられる。

第2製法



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X¹及びRは前記の意味を有し、R¹⁴はエステル形成基を意味する)

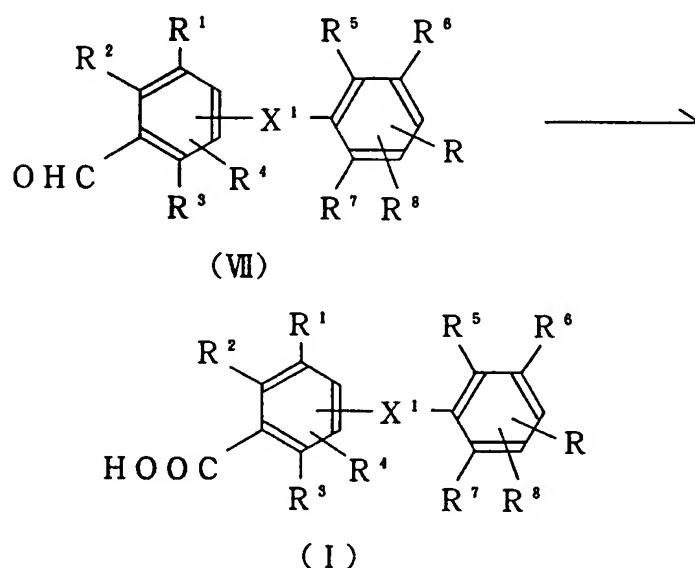
本発明の化合物(I)、(II)、(III)及び(IV)は、対応するエステル化合物(VI)をエステル加水分解または加水素分解することによっても製造できる。

なお、エステル形成基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などの低級アルキル基、ベンジル基などのアラルキル基等カルボン酸製造原料のエステルに通常用いられるエステル形成基が挙げられる。

この加水分解反応においては、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウ

ム等の塩基又はトリフルオロ酢酸、塩酸等の酸の存在下に加水分解する常法が、また、加水素分解にあっては、パラジウム-炭素、ラネーニッケルなどの触媒の存在下に接触還元する方法などの常法が適用できる。

第3製法



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X¹及びRは前記の意味を有する)

本発明の化合物(I)、(II)、(III)及び(IV)は、対応するアルデヒド化合物(VII)に酸化剤を作用させることによって製造することもできる。

用いられる酸化剤としては、硝酸銀、酸化銀、過マンガン酸カリウム、クロム酸、過酸化水素や過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過酢酸などの有機過酸が好適である。

反応は、酸化剤の種類によって異なるが、例えば硝酸銀を用いる場合には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ水溶液

中、加熱、好ましくは加熱還流することにより行うことが可能である。

この場合、通常溶媒としては、エタノール、メタノール、イソプロパノール等の水と混合し得る有機溶媒が用いられる。

5 また、有機過酸を用いる場合は、クロロホルム、トルエン、メタノール、エタノール等のアルコール、エーテル等の有機溶媒中通常室温下で行われ、過酸化水素を用いる場合は、過酸化水素あるいはこれにメタノール、エタノール等のアルコール、エーテルを加えたものを作用させ、必要ならば加温することによって行われる。過酸化水素を用いるときは、バナジウムやモリブデンなどの金属触媒を用いると効果的な場合もある。

(その他の製造法)

本発明化合物はR¹乃至R⁸及びRなどの一価基並びにX¹、X²、X³、A¹、A²、A³などの二価基の特徴を勘案して、その変換反応によって製造することもできる。すなわち、当該分野の常法、例えば実施例や参考例に記載の方法あるいはこれらの方法に準じて目的物(I)を製造することができる。具体的には例えば、

(1) 還元

(a) 対応するアルデヒドを水素化ホウ素ナトリウム等で還元するヒドロキシメチル化合物の合成。

(b) 対応するアルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン化合物をパラジウム炭素などを触媒として接触水素化するアルキル、アルキレン化合物の合成。

(c) 対応する芳香環ニトロ化合物をパラジウム炭素などを触媒として接触水素化する芳香環アミノ化合物の合成。

(d) 対応するエーテル化合物をパラジウム炭素などを触媒として

接触水素化するアルコールの合成。

(e) 対応するケト化合物を水素化ホウ素ナトリウムなどで還元するアルコール化合物の合成。

(2) エーテル化、チオエーテル化

5 対応するアルコールやフェノールあるいはチオールやチオフェノールと、対応するハライドを塩基の存在下に反応させるエーテル又はチオエーテル化合物の合成。

(3) 加水分解

10 (a) 対応するエーテル化合物を三臭化ホウ素などの酸を用いて脱アルキル化するアルコール化合物の合成。

(4) ハロゲン化

(a) 対応するアルコールに三臭化リンなどのハロゲン化剤を作用させるハライドの合成。

15 (b) 対応するアルカンにN-ブロモコハク酸イミドなどのハロゲン化剤を作用させるハライドの合成。

(5) アルケンの合成

対応する芳香族アルデヒド化合物に、対応するトリエチルホスホン酸エステルやトリフェニルホスホランなどを反応させるアルケニル、アルケニレン化合物の合成。

20 (6) N-アルキル化

対応する一級又は二級アミノ化合物に対応するハライド、スルホネットを反応させる二級又は三級アミノ化合物の合成。

(7) 酸化

25 (a) 対応する芳香族アルデヒド化合物を有機過酸や過酸化水素で処理するフェノールの合成。

(b) 対応するスルフィドやスルフィニル化合物をm-クロロ過安

息香酸などの酸化剤で処理するスルフィニル、スルホニル化合物の合成。

(8) ニトロ化

対応する芳香環化合物にニトロニウムテトラフルオロボレートなどのニトロ化剤を作用させるニトロ化合物の合成。

(9) 還元的縮合

対応するアルデヒド化合物に対応するアミノ化合物とを反応させシップ塩基を形成させトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元するアミノメチレン化合物の合成。

など常法を適用して本発明化合物としうる。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、テストステロン 5α -レダクターゼ阻害活性を有しており、前立腺肥大及びその他の男性ホルモンの作用に起因する種々の疾患、例えば前立腺癌、脂漏、痤瘡、男性型脱毛症の治療に有用である。

本発明化合物のテストステロン 5α -レダクターゼ阻害作用は、以下に示すように良性前立腺肥大症患者より得た前立腺組織を用いた 5α -レダクターゼ阻害活性 (in vitro) の試験により明らかである。

以下にその試験方法及び試験結果を掲記する。

(1) テストステロン 5 α -レダクターゼの調製

良性前立腺肥大症患者より得たヒト前立腺組織に0.33Mスクロース、1 mMジチオスレイトール、50 μ M NADPHを含む10 mMトリス-塩酸緩衝液(pH7.0)を加えポリトロンおよびソニファイアで均質化した後、140000 \times gで遠心分離した。これによって得た沈殿を10 mMトリス-塩酸緩衝液(pH7.0)で懸濁したものを酵素溶液とした。

(2) テストステロン 5 α -レダクターゼの阻害活性の測定

上記の酵素溶液 100 μ l に、 50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 5.0) 、ジチオスレイトール (最終濃度 1 mM) 、 NADPH (最終濃度 5 mM) 、 [4- 14 C] - テストステロン (最終濃度 1 μ M, 0.04 μ Ci) および数種類の濃度の本発明化合物を加え総量を 500 μ l とした。この混合液を 37°C 、 60 分間インキュベーション後、酢酸エチル 2.0 ml を加えて酵素反応を停止させ、さらに担体としてテストステロン、ジヒドロテストステロン、4-アンドロスタン-3,17-ジオン、5 α -アンドロスタン-3 α , 17 β -ジオールを加えた。次いで遠心分離を行い、得られた上清 1.0 ml を濃縮後シリカゲル薄層プレートにスポットし、酢酸エチル、クロヘキサン (1 : 1) の混合液を用いて分離された、4-アンドロスタン-3,17-ジオン、ジヒドロテストステロンおよび 5 α -アンドロスタン-3 α , 17 β -ジオールの各スポットをプレートより切り出して、液体シンチレーションカウンターで各々の放射活性を測定し、下記の式により阻害率を算出した。その結果から 50 % 阻害濃度を求めた。

$$\text{阻害率} (\%) = \frac{B/A - B'/A'}{B/A} \times 100$$

A : TLCにスポットした全放射活性量

(本発明化合物を加えない場合)

B : ジヒドロテストステロンおよび 5α -アンドロスタン- 3α ,

17 β -ジオールの放射活性量の合計

5 (本発明化合物を加えない場合)

A' : TLCにスポットした全放射活性量

(本発明化合物を加えた場合)

B' : ジヒドロテストステロンおよび 5α -アンドロスタン-

17 β -ジオールの放射活性量の合計

10 (本発明化合物を加えた場合)

試験結果

本発明化合物の、ヒト前立腺を用いて測定したテストステロン

5 α -レダクターゼの阻害活性を、種々の基の相違との関連で示す。

なお公知の非ステロイドタイプの対照化合物ONO-3805(特開平

15 1-156950号公報記載の化合物)の阻害活性値を表1に示す。

表 1

	5 α -レダクターゼ阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
ONO-3805 (特開平1-156950号 に記載の化合物)	538

(1) 本発明化合物R基の骨格の相違による活性の比較(表2)

表 2

R基のタイプ	実施例番号	R	阻害活性(IC_{50} , nM)
$-R^{10}$	製造例1(2)		1.1
$-A^2-R^{10}$	15		2.8
$-X^2-R^{10}$	53		4.1
$-X^2-A^3-R^{10}$	79		2.3
環形成	製造例2		3.3
置換基	40		1.0
"	1		9.5

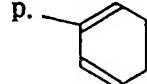
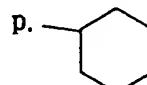
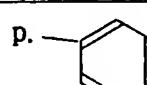
(2) X^1 基の相違による活性の比較 (表 3)

表 3

X^1 基のタイプ	実施例 番 号	X^1	阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
酸素原子	製造例 1 (2)	- O -	1. 1
- N R ⁹ -	7	- NH -	2 5
低級アルキレン	6 5	- C H ₂ -	1 0
低級アルキレン オキシ	8 3	- C H ₂ O -	2 2
- O - A ¹ -	9 7	- O (C H ₂) ₃ -	5 9
- O - A ¹ - O -	9 8	- O (C H ₂) ₃ O -	1 0 2

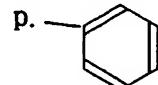
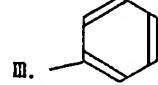
(3) R^{10} 基の相違による活性の比較 (表 4)

表 4

R 基のタイプ	実施例 番 号	R^{10}	阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
置換可の芳香族 炭素環	製造例 1 (2)	p. 	1. 1
置換可、架橋可 のシクロアルキル	5	p. 	8. 3
置換可の芳香族 炭素環	5 9	p. 	4. 0

(4) R 基の置換位置の相違による活性の比較 (表 5)

表 5

置換位置の タイプ	実施例 番 号	R	阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
p.	製造例 1 (2)		1. 1
m.	4		5. 5

(5) R¹ 乃至 R⁸ 基の相違による活性の比較 (表 6)

表 6

R ¹ 乃至 R ⁸ の タイプ	実施例 番 号	R ¹ 乃至 R ⁸	阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
水素原子	製造例 1 (2)	R ¹ =R ² =R ³ =R ⁴ =R ⁵ = R ⁶ =R ⁷ =R ⁸ =H	1. 1
アミノ基群 置換基	3 5	R ¹ =NH ₂ R ² =R ³ =R ⁴ = R ⁵ =R ⁶ =R ⁷ =R ⁸ =H	7. 3
ハロゲン 原子	4 6	R ¹ =R ⁵ =Cl R ² =R ³ =R ⁴ = =R ⁶ =R ⁷ =R ⁸ =H	2. 0
"	7 9	R ¹ =Cl R ² =R ³ =R ⁴ =R ⁵ = =R ⁶ =R ⁷ =R ⁸ =H	2. 3
水酸基群 置換基	1 5	R ¹ =OMe R ² =R ³ =R ⁴ = R ⁵ =R ⁶ =R ⁷ =R ⁸ =H	2. 8
炭化水素基 群置換基	3 7	R ⁶ =R ⁸ =CH ₃ R ¹ =R ² = R ³ =R ⁴ =R ⁵ =R ⁷ =H	7. 7

(6) X^2 の相違による活性の比較 (表 7)

表 7

X^2 基のタイプ	実施例 番 号	X^2	阻害活性 (IC_{50} , nM)
酸素原子	5 3	- O -	4. 1
- S (O) ₂ -	7 9	- S -	2. 3
- N R ¹¹ -	1 4	- N - C H ₃	1. 9
- CO -	8 5	- CO -	8. 6

表から明らかなように、本発明化合物はヒト前立腺を用いたテストステロン 5 α -レダクターゼ阻害活性の試験において極めて高い活性を示すものであり、臨床上有用性が高い。上記表中、本発明化合物と同様な非ステロイドタイプの対照化合物は特開平 1-156950号に記載された化合物であり、治験 No. O N O - 3805として医薬品としての開発が進められている化合物であるが、この化合物と比較して、本発明化合物は数倍乃至数百倍効果が強い。

さらに、本発明化合物は、R¹ 乃至 R⁸、R、X¹、X²、R¹⁰ や R¹⁰ の置換位置が相違しても、いずれも強力かつほぼ一様のテストステロン 5 α -レダクターゼ阻害活性を示すことから、これらの基は広範な種々の基と可変性のあることが確認された。

さらに本発明化合物の中には持続性を有するものもある。

一般式 (I)、特に一般式 (I) に含まれる一般式 (II)、(III)

又は(IV)で示された化合物又はその製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製薬組成物は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

5 製剤用の担体や賦形剤としては固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

10 投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

15 経口投与の場合には、通常成人1日当たり、0.001 mg～500 mg好ましくは0.01～200 mgであり、1日1回から数回投与される。又、症状によって経皮投与される場合は、通常1回に0.0001～500 mgの範囲で1日1回から数回投与される。但し、投与量は症状などによってさらに少ない量で充分な場合もありこれらの範囲に限定されるものではない。

20 発明を実施するための最良の形態
(処方例)

つぎに、本発明化合物の医薬としての処方例を挙げる。

処方例 1

錠 剤

組 成	0.5 mg 錠
錠子	
本発明化合物 (I)	0.5 mg
乳 糖	76
コーンスターク	20
ヒドロキシプロピルセルロース	3
ステアリン酸マグネシウム	0.5
小 計	100 mg
コート	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.9 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.4
酸化チタン	1.8
タルク	0.1
小 計	5 mg
合 計	105 mg

0.5 mg錠

本発明化合物 (I) 3 g、乳糖 456 g を均一に混合する。この混合物をサンプルミルで混合粉碎する。混合粉碎物 459 g とコーンスターク 120 g を流動造粒コーティング装置で均一に混合する。これに 10% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 180 g を噴霧して造粒する。乾燥後、篩過し、これにステアリン酸マグネシウム 3 g を加えて混合し、ロータリー打錠機で ϕ 6.5 mm \times 7.8 R の臼杵を使用して 100 mg の錠剤とする。この錠剤をコーティング装置でヒ

ドロキシプロピルメチルセルロース 17.4 g、ポリエチレングリコール6000 2.4 g、酸化チタン9.6 g及びタルク0.6 gを含むコーティング液300 gを噴霧し、1錠当り5 mgコートしたフィルムコート錠とする。

処方例 2

カプセル剤

組成	0.5 mg カプセル
本発明化合物 (I)	0.5 mg
乳糖	93.9
結晶セルロース	25
ステアリン酸マグネシウム	0.6
	120 mg

0.5 mg カプセル

本発明化合物 (I) 2.5 g、乳糖469.5 gを均一に混合する。この混合物をサンプルミルで混合粉碎する。粉碎混合物472 gと結晶セルロース125 g及びステアリン酸マグネシウム3 gを混合機で均一に混合し、カプセル充填機で4号カプセルに充填しカプセル剤とする。

つぎに、実施例により本発明の化合物およびその製造法を具体的に説明する。なお、参考例として、実施例で使用する原料化合物の製造法を説明する。また製造例には、本発明医薬化合物中公知のものの実際上の入手方法を示した。なお、例中NMRはTMSを内部標準とする核磁気共鳴スペクトルをMSはマススペクトルを表わす。

参考例 1

4-イソプロピルフェノール2.72 g、4-フルオロベンゾニトリル2.42 gとN, N-ジメチルホルムアミド40 mlの溶液に、

無水炭酸カリウム4.15 gを加え、110°Cで14時間攪拌した。室温にまで放冷した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（95：5）で溶出し、4-（4-イソプロピルフェノキシ）ベンゾニトリル4.49 gを得た。

N M R (CDCl₃)

δ : 1.26(6H, d), 2.94(1H, m), 6.9-7.1(4H, m), 7.2-7.4(2H, m),
7.5-7.7(2H, m)

以下、同様にして（但し溶媒はジメチルスルホキシド）参考例2～4の化合物を得た。

参考例 2

メチル 4-（4-ホルミルフェノキシ）ベンゾエート

N M R (CDCl₃)

δ : 3.91(3H, s), 7.10(2H, d), 7.13(2H, d), 7.90(2H, d), 8.08(2H, d),
9.96(1H, s)

参考例 3

4-（3-フェニルフェノキシ）ベンズアルデヒド

N M R (CDCl₃)

δ : 7.0-7.2(3H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.4-7.5(4H, m), 7.5-7.7(2H, m),
7.8-7.9(2H, m), 9.93(1H, s)

参考例 4

4-（4-シクロヘキシルフェノキシ）ベンズアルデヒド

N M R (CDCl₃)

δ : 1.2-2.1(10H, m), 2.56(1H, m), 6.9-7.3(6H, m), 7.9-8.0(2H, m),
9.91(1H, s)

参考例 5

アルゴン気流下、水素化ナトリウム（60%）400mgをジメチルスルホキシド20ml中に懸濁し、70°Cで40分間攪拌した。20°Cにまで冷却した後、ベンジルトリフェニルホスホニウムクロライド3.89gを加え、室温で30分間攪拌した。次にメチル4-（4-ホルミルフェノキシ）ベンゾエート1.28gのジメチルスルホキシド10ml溶液を滴下し、室温で2.5時間攪拌した。水を加えて反応を止め、トルエンで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（9：1）の混液で溶出し、メチル4-〔4-((Z)-2-フェニルビニル)フェノキシ〕ベンゾエート670mgを得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 3.90(3H, s), 6.59(2H, s), 6.8-7.1(4H, m), 7.2-7.4(7H, m), 7.9-8.1(2H, m)

参考例 6

アルゴン気流下、メチル4-〔4-((Z)-2-フェニルビニル)フェノキシ〕ベンゾエート350mgとメタノール10mlの溶液に、10%パラジウム-炭素40mgを加え、水素置換した後、室温で2時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、メチル4-〔4-((2-フェニルエチル)フェノキシ〕ベンゾエート110mgを得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 2.93(4H, s), 2.90(3H, s), 6.9-7.1(4H, m), 7.1-7.4(7H, m), 7.9-8.1(2H, m)

参考例 7

水素化ホウ素ナトリウム1.51 gとエタノール80mlの溶液に、エチル 4-(4-ホルミルフェノキシ)ベンゾエート9.92 gとエタノール50mlの溶液に室温で滴下し、4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水、酢酸エチル、続いて3N塩酸をゆっくり加えた。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮してエチル 4-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)ベンゾエート 9.65 gを得た。

10 NMR (CDCl₃)

δ : 1.38(3H, s), 1.97(1H, s), 4.36(2H, q), 4.70(2H, s), 6.9-7.1(4H, m), 7.38(2H, m), 8.01(2H, m)

参考例 7 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 8

15 メチル 4-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 3.90(3H, s), 4.70(2H, s), 6.9-7.1(4H, m), 7.40(2H, d), 8.00(2H, m)

参考例 9

20 エチル 4-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)ベンゾエート

9.61 gと塩化メチレン70mlの溶液に、0°Cで三臭化りん10.0 gを滴下し、30分間攪拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(9:1)の混液で溶出し、エチル 4-(4-ブ

ロモメチルフェノキシ) ベンゾエート 8.25 g を得た。

N M R (CDCl₃)

δ : 1.39(3H, t), 4.36(2H, q), 4.51(2H, s), 7.0-7.1(4H, m), 7.40
(2H, d), 8.02(2H, d)

5 参考例 9 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 10

メチル 4-(4-ブロモメチルフェノキシ) ベンゾエート

N M R (CDCl₃)

δ : 3.90(3H, s), 4.51(2H, s), 6.9-7.1(4H, m), 7.41(2H, m), 8.03
(2H, m)

参考例 11

エチル 3-クロロ-4-(4-メチルフェノキシ) ベンゾエート 7.92 g と四塩化炭素 60 ml の溶液を加熱還流し、これに α ,

α' -アゾビス(イソブチロニトリル) 0.44 g と N-ブロモコハク酸イミド 5.87 g を 20 分間で加えた後、3.5 時間加熱還流した。室温まで放冷し、水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付

し、ヘキサン:酢酸エチル(30:1)の混液で溶出し、エチル 4-(4-ブロモメチルフェノキシ)-3-クロロベンゾエート 9.02 g を得た。

N M R (CDCl₃)

δ : 1.40(3H, t), 4.38(2H, q), 4.51(2H, s), 6.9-7.0(3H, m), 7.41(2H, d), 7.90(1H, dd), 8.16(1H, d)

25 参考例 12

アルゴン気流下、カリウム tert-ブトキシド 1.12 g とテトラ

ヒドロフラン 8 m l の溶液に、室温で 4-ベンジルオキシー-3-メチルベンズアルデヒド 1.13 g とジエチル ベンジルホスホネート 1.14 g のテトラヒドロフラン 5 m l 溶液を滴下し、40 分間攪拌した。水を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、5 飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶性残渣をエタノールで洗浄し、(E)-4-ベンジルオキシー-3-メチルスチルベン 1.31 g を得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 2.31(3H, s), 5.11(2H, s), 6.86(1H, d), 7.19(2H, s), 7.2-7.6
10 (12H, m)

参考例 12 と同様にして参考例 13～15 の化合物を、参考例 6 と同様にして参考例 16～22 の化合物を得た。

参考例 13

エチル 3-メチル-4-[(4-((E)-2-フェニルビニル)フェノキシ)ベンゾエート
15

NMR (CDCl₃)

δ : 1.39(3H, t), 2.33(3H, s), 4.37(2H, q), 6.86(1H, d), 6.96(2H, d),
7.06(2H, dd), 7.25(1H, t), 7.36(2H, t), 7.50(4H, m), 7.83(1H, d),
7.96(1H, s)

参考例 14

エチル 4-[(4-((E)-2-フェニルビニル)フェノキシ)-3-メトキシベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.40(3H, t), 3.93(3H, s), 4.38(2H, q), 6.9-7.1(5H, m), 7.25(1H,
25 m), 7.34(2H, dd), 7.4-7.5(4H, m), 7.66(1H, d), 7.68(1H, s)

参考例 1 5

3, 5-ジメチル-4-((E)-2-フェニルビニル)フェノール

NMR (CDCl₃)

5 δ : 2.32(6H, s), 4.53(1H, m), 6.53(1H, d), 6.57(2H, s), 7.06(1H, d),
7.2-7.7(5H, m)

参考例 1 6

4-フェネチルフェノール

NMR (CDCl₃)

10 δ : 2.8-2.9(4H, m), 6.74(2H, d), 7.03(2H, d), 7.1-7.2(3H, m), 7.27
(2H, dd)

参考例 1 7

エチル 3-メトキシ-4-(4-フェネチルフェノキシ)ベンゾエート

15 NMR (CDCl₃)

δ : 1.32(3H, t), 2.87(4H, s), 3.84(3H, s), 4.31(2H, q), 6.88(2H, d),
6.94(1H, d), 7.1-7.3(7H, m), 7.56(1H, d), 7.62(1H, d)

参考例 1 8

20 エチル 3-メチル-4-[4-(2-フェニルエチル)フェノキシ]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.38(3H, t), 2.33(3H, s), 2.92(4H, s), 4.35(2H, q), 6.7-7.0(3H,
m), 7.0-7.3(7H, m), 7.82(1H, dd), 7.92(1H, s)

参考例 1 9

3, 5-ジメチル-4-(2-フェニルエチル)フェノール

NMR (CDCl₃)

δ : 2.27(6H, s), 2.6-3.0(4H, m), 3.41(1H, m), 6.52(2H, s), 7.1-7.6

5 (5H, m)

参考例 2 0

2-メチル-4-(2-フェニルエチル)フェノール

NMR (CDCl₃)

δ : 2.22(3H, s), 2.84(4H, s), 4.56(1H, m), 6.0-7.0(3H, m), 7.1-7.4

10 (5H, m)

参考例 2 1

エチル 4-ヒドロキシ-3-メチルベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.38(3H, t), 2.27(3H, s), 4.35(2H, q), 6.14(1H, m), 6.81(1H, d),

15 7.7-7.9(2H, m)

参考例 2 2

メチル 3-アミノ-4-(4-フェニルフェノキシ)ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

20 δ : 3.81(3H, s), 5.31(2H, s), 6.85(1H, d), 7.07(2H, d), 7.18(1H, d),
7.34(1H, t), 7.4-7.5(3H, m), 7.6-7.7(4H, m)

以下、参考例 6 と同様にして(但し触媒はラネーニッケル)、参考例 2 3 の化合物を得た。

参考例 2 3

25 メチル 4-(4-アミノフェノキシ)-3-クロロベンゾエート

融点 106～107°C

参考例 24

4-ベンジルオキシ-3-メチル安息香酸 1.47 g とエタノール 60 ml の溶液に、硫酸 (97%) 6 ml を加え、12時間加熱還流した。室温にまで冷却した後濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、エチル 4-ベンジルオキシ-3-メチルベンゾエート 1.63 g を得た。

NMR (CDCl₃)

10 δ : 1.37(3H, t), 2.30(3H, s), 4.34(2H, q), 5.14(2H, s), 6.88(1H, d),
7.2-7.6(5H, m), 7.8-8.0(2H, m)

参考例 24 と同様にして参考例 25～28 の化合物を得た。

参考例 25

エチル 4-(4-ヒドロキシフェノキシ)ベンゾエート

15 NMR (CDCl₃)
δ : 1.38(3H, t), 4.36(2H, q), 6.7-7.1(6H, m), 7.9-8.1(2H, m)

参考例 26

エチル 3-クロロ-4-(4-メチルフェノキシ)ベンゾエート

20 NMR (CDCl₃)
δ : 1.39(3H, t), 2.36(3H, s), 4.36(2H, q), 6.83(1H, d), 6.94(2H, d),
7.19(2H, d), 7.83(1H, d), 8.13(1H, s)

参考例 27

エチル 3-クロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.39(3H, t), 3.83(3H, s), 4.36(2H, q), 6.77(1H, d), 6.91(2H, d),
7.01(2H, d), 7.82(1H, dd), 8.13(1H, d)

参考例 2 8

ジエチル 4-ブロモイソフタレート

5 NMR (CDCl₃)

δ : 1.4-1.5(6H, m), 4.3-4.5(4H, m), 7.73(1H, d), 7.96(1H, dd),
8.40(1H, d)

参考例 2 9

エチル 3-クロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゾエート 2.92 g と塩化メチレン 10 mL の溶液に、三臭化ほう素の 1.0 M 塩化メチレン溶液 19 mL を -78 °C で加えた後、0 °C で 2 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (4 : 1) の混液で溶出し、エチル 3-クロロ-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)ベンゾエート 2.42 g を得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 1.39(3H, t), 4.36(2H, q), 5.11(1H, s), 6.78(1H, d), 6.87(2H, d),
6.96(2H, d),
7.82(1H, dd), 8.12(1H, d)

参考例 2 9 と同様にして参考例 3 0 の化合物を、参考例 1 (但し、溶媒は N, N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド) と同様にして参考例 3 1 ~ 7 0 の化合物を得た。

25 参考例 3 0

エチル 3-ヒドロキシ-4-(4-フェネチルフェノキシ)ベ

ンゾエート

N M R (C D C 1₃)

δ : 1. 39(3H, t), 2. 93(4H, s), 4. 35(2H, q), 5. 75(1H, s), 6. 77(1H, d),
6. 98(2H, d), 7. 1-7. 3(7H, m), 7. 52(1H, d), 7. 71(1H, s)

5 参考例 3 1

4 - (2 - メチル - 4 - フェネチルフェノキシ) ベンズアルデヒド

N M R (C D C 1₃)

δ : 2. 13(3H, s), 2. 92(4H, s), 6. 8-7. 4(10H, m), 7. 7-7. 9(2H, m),
9. 89(1H, s)

参考例 3 2

エチル 4 - (4 - ホルミルフェノキシ) - 3 - メチルベンゾエート

N M R (C D C 1₃)

15 δ : 1. 41(3H, t), 2. 27(3H, s), 4. 38(2H, q), 6. 9-7. 1(3H, m), 7. 7-8. 2
(4H, m), 9. 94(1H, s)

参考例 3 3

4 - [3, 5 - ジメチル - 4 - ((E) - 2 - フェニルビニル) フェノキシ] ベンズアルデヒド

20 N M R (C D C 1₃)

δ : 2. 37(6H, s), 6. 61(1H, d), 6. 80(2H, s), 7. 0-7. 6(8H, m), 7. 7-8. 0
(2H, m), 9. 92(1H, s)

参考例 3 4

25 4 - [3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエチル) フェノキシ] ベンズアルデヒド

N M R (C D C 1₃)

δ : 2.32(6H, s), 2.6-3.1(4H, m), 6.75(2H, s), 6.9-7.5(7H, m), 7.7-8.0(2H, m), 9.91(1H, s)

参考例 3 5

4 - (9-オキソ-2-フルオレニルオキシ) ベンズアルデヒド
5 NMR (CDCl₃)
 δ : 7.0-8.0(11H, m), 9.95(1H, s)

参考例 3 6

4 - (3, 4-ジクロロフェノキシ) ベンズアルデヒド
NMR (CDCl₃)
10 δ : 6.8-7.3(4H, m), 7.46(1H, d), 7.8-8.0(2H, m), 9.95(1H, s)

参考例 3 7

4 - [4 - (4-ブロモフェニル) フェノキシ] ベンズアルデヒド
NMR (DMSO-d₆)
15 δ : 7.1-7.4(4H, m), 7.6-8.1(8H, m), 9.95(1H, s)

参考例 3 8

4 - (2-クロロ-4-フェニルフェノキシ) ベンズアルデヒド
NMR (CDCl₃)
20 δ : 7.07(2H, m), 7.21(1H, d), 7.3-7.6(6H, m), 7.73(1H, d), 7.88(2H, m), 9.94(1H, s)

参考例 3 9

4 - (2-メチルフェノキシ) ベンズアルデヒド
NMR (CDCl₃)
25 δ : 2.18(3H, s), 6.9-7.2(3H, m), 7.17(1H, m), 7.25(1H, m), 7.29(1H, m), 7.82(2H, m), 9.91(1H, s)

参考例 4 0

4 - (2-クロロフェノキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃) δ : 7.00(2H, d), 7.13(1H, m), 7.22(1H, m), 7.32(1H, m), 7.50(1H, d),
7.85(2H, m), 9.92(1H, s)

5 参考例 4 1

4 - (2-イソプロピルフェノキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃) δ : 1.19(6H, d), 3.15(1H, m), 6.9-7.1(3H, m), 7.2-7.3(2H, m), 7.39
(1H, dd), 7.83(2H, m), 9.91(1H, s)

10 参考例 4 2

4 - (3-メチルフェノキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃) δ : 2.37(3H, s), 6.89(2H, m), 7.04(3H, m), 7.28(1H, dd), 7.84(2H,
dd), 9.92(1H, s)

15 参考例 4 3

エチル 4 - (4-ホルミルフェノキシ) - 3 - メトキシベンゾ
エートNMR (CDCl₃) δ : 1.42(3H, t), 3.86(3H, s), 4.40(2H, q), 7.02(2H, d), 7.10(1H, d),
7.7-7.8(2H, m), 7.84(2H, d), 9.93(1H, s)

参考例 4 4

4 - (2-ナフトキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃) δ : 7.12(2H, d), 7.27(1H, m), 7.4-7.6(3H, m), 7.77(1H, d), 7.8-7.9
(4H, m), 9.94(1H, s)

参考例 4 5

4 - [6 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル) オキシ] ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 1.7-1.9(4H, m), 2.6-2.9(4H, m), 6.7-6.9(2H, m), 7.0-7.2(3H, m),

5 7.7-7.9(2H, m), 9.90(1H, s)

参考例 4 6

4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 7.0-7.5(11H, m), 7.85(2H, m), 9.92(1H, m)

10 参考例 4 7

4 - (4 - ベンジルフェノキシ) ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 4.00(2H, s), 6.9-7.4(11H, m), 7.83(2H, m), 9.91(1H, s)

参考例 4 8

15 4 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 5.08(2H, s), 7.0-7.1(6H, m), 7.36(1H, t), 7.4-7.5(4H, m), 7.83
(2H, m), 9.91(1H, s)

参考例 4 9

20 3 - フルオロ - 4 - (4 - フェニルフェノキシ) ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 7.23(2H, d), 7.26(1H, t), 7.37(1H, t), 7.47(2H, t), 7.67(2H, d),
7.75(2H, m), 7.80(1H, dd), 7.91(1H, dd)

25 参考例 5 0

3 - ブロモ - 4 - (4 - フェニルフェノキシ) ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 6.98(1H, d), 7.15(2H, m), 7.36(1H, t), 7.47(2H, m), 7.57(2H, d),
7.62(2H, d), 7.74(1H, m), 8.18(1H, s), 9.89(1H, s)

参考例 5 1

5 4 - [4 - (4 - ト リル) フエノキシ] ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 2.40(3H, s), 7.0-8.0(12H, m), 9.93(1H, s)

参考例 5 2

4 - [4 - (4 - クロロフェニル) フエノキシ] ベンズアルデヒド

10 NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.1-8.1(12H, m), 9.95(1H, s)

参考例 5 3

3 - クロロ - 4 - (4 - フエニルフェノキシ) ベンズアルデヒド

融点 90 ~ 91 °C

15 参考例 5 4

3 - クロロ - 4 - [4 - (2 - ナフチルオキシ) フエノキシ] ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 6.96(1H, d, J=8.8Hz), 7.07-7.13(4H, m), 7.25-7.28(1H, m),

20 7.33(1H, d, J=2.4Hz), 7.40-7.49(2H, m), 7.68-7.73(2H, m),
7.84(2H, t, J=8.8Hz), 7.99(1H, d, J=2.0Hz), 9.89(1H, s)

参考例 5 5

3 - クロロ - 4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ベンズアルデヒド

25 NMR (CDCl₃)

δ : 6.93(1H, d), 7.04(6H, m), 7.13(1H, t), 7.36(2H, t), 7.69(1H, dd),

50

7.99(1H, d), 9.89(1H, s)

参考例 5 6

4 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) - 3 - クロロベンズアルデヒド

5 NMR (CDCl₃)

δ : 5.08(2H, s), 6.85(1H, d), 7.02(4H, m), 7.3-7.5(5H, m), 7.64(1H, dd), 7.96(1H, d), 9.86(1H, s)

参考例 5 7

3 - クロロ - 4 - (2 - クロロ - 4 - フェニルフェノキシ) ベンズアルデヒド

10 NMR (CDCl₃)

δ : 6.85(1H, d), 7.18(1H, d), 7.39(1H, t), 7.4-7.6(6H, m), 7.70(1H, dd), 7.73(1H, d), 9.90(1H, s)

参考例 5 8

15 3 - クロロ - 4 - [4 - (2 - メチルフェノキシ) フェノキシ] ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 2.26(3H, s), 6.9-7.0(4H, m), 7.0-7.1(3H, m), 7.19(1H, t), 7.26(1H, d), 7.68(1H, dd), 7.98(1H, d), 9.88(1H, s)

20 参考例 5 9

3 - クロロ - 4 - [4 - (2 - クロロフェノキシ) フェノキシ] ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 6.92(1H, d), 6.99-7.14(6H, m), 7.26(1H, dt), 7.48(1H, dd), 7.68(1H, dd), 7.98(1H, d), 9.89(1H, s)

参考例 6 0

3-クロロ-4-[4-(2-イソプロピルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 1.24(6H, d), 3.29(1H, m), 6.91(2H, t), 6.98(2H, m), 7.04(2H, m),
5 7.16(2H, m),
7.36(1H, dd), 7.68(1H, dd), 7.98(1H, d),
9.88(1H, s)

参考例 6 1

3-クロロ-4-[4-(3-メチルフェノキシ)フェノキシ]

10 ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 2.35(3H, s), 6.82(2H, m), 6.93(2H, m), 7.04(4H, m), 7.23(1H, m),
7.68(1H, dd),
7.98(1H, d), 9.88(1H, s)

15 参考例 6 2

3-クロロ-4-(4-フェネチルフェノキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 2.94(4H, s), 6.89(1H, d), 6.99(2H, d), 7.1-7.3(7H, m), 7.66(1H, dd),
20 7.98(1H, d), 9.88(1H, s)

参考例 6 3

3-クロロ-4-(4-メチルフェノキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 2.37(3H, s), 6.89(1H, d), 6.97(2H, d), 7.21(2H, d), 7.65(1H, dd),
25 7.97(1H, d), 9.88(1H, s)

参考例 6 4

3-クロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド
NMR (CDCl₃)

δ : 3.83(3H, s), 6.84(1H, d), 6.95(2H, d), 7.03(2H, d), 7.64(1H, dd),
7.97(1H, d),
5 9.87(1H, s)

参考例 6 5

3-クロロ-4-(4-ヒドロキシフェニルチオ)ベンズアルデ
ヒド

NMR (CDCl₃)

10 δ : 6.74(1H, d), 6.96(2H, m), 7.44(2H, dd), 7.69(1H, dd), 7.94(1H,
d), 9.87(1H, s), 10.18(1H, s)

参考例 6 6

メチル 3-ニトロ-4-(4-フェニルフェノキシ)ベンゾエ
ート

15 NMR (CDCl₃)

δ : 3.95(3H, s), 7.06(1H, d), 7.18(2H, d), 7.37(1H, t), 7.46(2H, dd),
7.58(2H, d), 7.65(2H, d), 8.14(1H, dd), 8.62(1H, d)

参考例 6 7

ジエチル 4-(4-フェニルフェノキシ)イソフタレート

20 NMR (CDCl₃)

δ : 1.32(3H, t), 1.41(3H, s), 4.35(2H, q), 4.40(2H, q), 7.01(1H, d),
7.09(2H, d), 7.35(1H, t), 7.45(2H, dd), 7.5-7.6(4H, m), 8.11
(1H, dd), 8.58(1H, d)

参考例 6 8

25 メチル 3-クロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)ベンゾエー
ト

融点 133～134°C

参考例 6 9

4-[4-((E)-2-フェニルビニル)フェノキシ]ベンゾニトリル

5 NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.0-8.0(15H, m)

参考例 7 0

3, 5-ジフルオロ-4-(4-フェニルフェノキシ)ベンゾニトリル

10 NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.13(2H, m), 7.35(1H, t), 7.45(2H, t), 7.65(4H, m), 8.09(2H, m)

参考例 7 1

4-アミノビフェニル1.69gのジメチルスルホキシド溶液7mLに水素化ナトリウム(60%)0.44gを加え、室温で1時間攪拌した後、4-フルオロベンゾニトリル0.61gのジメチルスルホキシド溶液5mLを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルに分散させ、得られた有機層を1N塩酸、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：塩化メチレン：アセトン(7:2:1)の混液で溶出することにより、4-(4-フェニルアニリノ)ベンゾニトリル0.82gを得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 7.0-7.9(13H, m), 9.01(1H, s)

25 参考例 7 2

4-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド1.87g、ベンジ

ルプロマイド 2.58 g、テトラブチルアンモニウムプロマイド 1.0 mg と N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml の溶液に、炭酸カリウム 2.85 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル (9 : 1) の混液で溶出し、4-ベンジルオキシ-3-メチルベンズアルデヒド 2.81 g を得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 2.33(3H, s), 5.17(2H, s), 6.97(1H, m), 7.3-7.5(5H, m), 7.6-7.8(2H, m), 9.85(1H, s)

参考例 7.2 と同様にして以下の化合物 (参考例 7.3 ~ 8.8) を得た。

参考例 7.3

エチル 4-[5-エトキシカルボニル-2-(4-フェニルフェノキシ)フェノキシ] プチレート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.23(3H, t), 1.39(3H, t), 2.04(2H, m), 2.32(2H, t), 4.1-4.2(4H, m), 4.36(2H, q), 6.88(2H, d), 6.92(1H, d), 7.11(2H, d), 7.1-7.2(3H, m), 7.2-7.3(2H, m), 7.6-7.7(2H, m)

参考例 7.4

エチル 4-[4-(フェノキシメチル)フェノキシ]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.38(3H, t), 4.36(2H, q), 5.06(2H, s), 6.9-7.0(5H, m), 7.08(2H, d), 7.30(2H, m),

7.45(2H, d), 8.01(2H, m)

参考例 7 5

エチル 3-クロロ-4-[4-(フェノキシメチル)フェノキシ]ベンゾエート

5 NMR (CDCl₃)

δ : 1.40(3H, t), 4.38(2H, q), 5.06(2H, s), 6.9-7.1(6H, m), 7.31(2H, m), 7.46(2H, d), 7.86(1H, dd), 8.15(1H, d)

参考例 7 6

10 エチル 3-クロロ-4-[4-(2-クロロフェノキシメチル)フェノキシ]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.40(3H, t), 4.37(2H, q), 5.14(2H, s), 6.9-7.0(3H, m), 7.06(2H, d), 7.21(1H, m), 7.40(1H, dd), 7.49(2H, d), 7.87(1H, dd), 8.15(1H, d)

15 参考例 7 7

エチル 3-クロロ-4-[4-(3-クロロフェノキシメチル)フェノキシ]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

20 δ : 1.40(3H, t), 4.38(2H, q), 5.03(2H, s), 6.86(1H, m), 6.93(1H, d), 6.96(1H, m), 6.99(1H, m), 7.05(2H, m), 7.21(1H, t), 7.44(2H, m), 7.87(1H, dd), 8.16(1H, d)

参考例 7 8

エチル 3-クロロ-4-[4-(2-メチルフェノキシメチル)フェノキシ]ベンゾエート

25 NMR (CDCl₃)

δ : 1.39(3H, t), 2.29(3H, s), 4.37(2H, q), 5.07(2H, s), 6.8-6.9(3H, m),

7. 06(2H, d), 7. 1-7. 2(2H, m), 7. 47(2H, d), 7. 87(1H, dd), 8. 15(1H, d)

参考例 7 9

エチル 3-クロロ-4-[4-(3-メチルフェノキシメチル)

5 フェノキシ]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1. 39(3H, t), 2. 34(3H, s), 4. 37(2H, q), 5. 04(2H, s), 6. 7-6. 9(3H, m),
6. 91(1H, d), 7. 05(2H, m), 7. 18(1H, dd), 7. 45(2H, d), 7. 86(1H, dd),
8. 15(1H, d)

10 参考例 8 0

エチル 3-クロロ-4-[4-(2-イソプロピルフェノキシメチル)フェノキシ]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1. 24(6H, d), 1. 40(3H, t), 3. 41(1H, m), 4. 39(2H, q), 5. 07(2H, s),
6. 9-7. 0(3H, m), 7. 06(2H, m), 7. 16(1H, m), 7. 46(2H, d), 7. 87(1H, dd),
8. 17(1H, d)

参考例 8 1

エチル 3-クロロ-4-[4-(3-イソプロピルフェノキシメチル)フェノキシ]ベンゾエート

20 NMR (CDCl₃)

δ : 1. 24(6H, d), 1. 40(3H, t), 2. 89(1H, m), 4. 37(2H, q), 5. 04(2H, s),
6. 8-7. 0(4H, m), 7. 05(2H, m), 7. 22(1H, t), 7. 46(2H, d), 7. 85(1H, dd),
8. 16(1H, d)

参考例 8 2

25 エチル 3-クロロ-4-[4-(2-クロロベンジルオキシ)フェノキシ]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.38(3H, t), 4.36(2H, q), 5.17(2H, s), 6.80(1H, d), 7.01(4H, s),
 7.2-7.4(2H, m), 7.40(1H, dd), 7.56(1H, dd), 7.82(1H, dd), 8.13
 (1H, d)

5 参考例 8 3

エチル 3-クロロ-4-[4-(3-クロロベンジルオキシ)フェノキシ]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.38(3H, t), 4.36(2H, q), 5.04(2H, s), 6.79(1H, d), 6.9-7.1(4H, m),
 7.3-7.4(3H, m), 7.45(1H, s), 7.82(1H, dd), 8.13(1H, d)

参考例 8 4

エチル 3-クロロ-4-[4-(2-メチルベンジルオキシ)フェノキシ]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.38(3H, t), 2.39(3H, s), 4.36(2H, q), 5.03(2H, s), 6.80(1H, d),
 7.01(4H, s), 7.2-7.3(3H, m), 7.41(1H, m), 7.82(1H, dd), 8.13(1H,
 d)

参考例 8 5

エチル 3-クロロ-4-[4-(3-メチルベンジルオキシ)フェノキシ]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.38(3H, t), 2.38(3H, s), 4.35(2H, q), 5.02(2H, s), 6.78(1H, d),
 6.99(4H, s), 7.15(1H, d), 7.2-7.3(3H, m), 7.81(1H, dd), 8.12(1H,
 d)

25 参考例 8 6

エチル 4-[4-(4-イソブチルベンジルオキシ)フェノキシ]

ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 0.91(6H, d), 1.37(3H, t), 1.87(1H, m), 2.49(2H, d), 4.35(2H, q),
 5.02(2H, s), 6.93(2H, dd), 6.99(4H, d), 7.17(2H, d), 7.35(2H, d),
 5 7.98(2H, dd)

参考例 8 7

3-クロロ-4-[4-ベンジルオキシフェニルチオ]ベンズアル
デヒド

NMR (CDCl₃)

10 δ : 5.12(2H, s), 6.73(1H, d), 7.08(2H, m), 7.3-7.6(8H, m), 7.80(1H, d),
 9.84(1H, s)

参考例 8 8

エチル 3-クロロ-4-[4-(フェニルチオメチル)フェノキ
シ]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.39(3H, t), 4.11(2H, s), 4.37(2H, q), 6.85(1H, d), 6.94(2H, d),
 7.2-7.4(7H, m), 7.85(1H, dd), 8.14(1H, d)

参考例 8 9

水素化ナトリウム(60%)0.12gのニトロベンゼン懸濁液 6
 20 m1にアルゴン気流下4-(4-メトキシフェニル)フェノール0.6
 0gのニトロベンゼン溶液10m1を0℃で滴下し、室温で15分間
 攪拌し、再び冷却した後、臭化銅ジメチルスルフィド錯体0.86gを
 加え、更に室温で30分間攪拌した。続いてエチル4-ヨードベン
 ゾエート1.66gのニトロベンゼン溶液5m1を滴下し、130℃で
 25 2日間攪拌した。冷却後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注
 ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（20：1→5：1）の混液で溶出することにより、エチル 4 – [4 – (4 – メトキシフェニル) フェノキシ] ベンゾエート 0.12 5 gを得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 1.38(3H, t), 3.84(3H, s), 3.36(2H, q), 7.8-7.2(6H, m), 7.4-7.7 (4H, m), 7.9-8.2(2H, m)

参考例 9 0

メチル 4 – (4 – アミノフェノキシ) – 3 – クロロベンゾエート 10 720 mg、ベンズアルデヒド 280 mg、酢酸 160 mg とジクロロエタン 15 ml の溶液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 820 mg を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶性残渣を 15 エタノールで再結晶することにより、メチル 4 – (4 – ベンジルアミノフェノキシ) – 3 – クロロベンゾエート 730 mgを得た。

NMR (DMSO-d₆)

δ : 3.83(3H, s), 4.27(2H, d), 6.35(1H, m), 6.65(2H, d), 6.79(1H, d), 20 6.89(2H, d), 7.24(1H, t), 7.3-7.4(4H, m), 7.81(1H, dd), 8.00(1H, d)

参考例 9 1

メチル 4 – (4 – ベンジルアミノフェノキシ) – 3 – クロロベンゾエート 350 mg と蟻酸（99%）3 ml の溶液に、ホルムアルデヒド水溶液（35%）3 ml を加え、100°Cで 1 時間攪拌した。室温にまで放冷し、水を加え、炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽

出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（9：1）の混液で溶出し、メチル 4-[4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)フェノキシ]-

5 -3-クロロベンゾエート 310 mgを得た。

NMR (DMSO-d₆)

δ : 3.03(3H, s), 3.83(3H, s), 4.57(2H, s), 6.7-6.9(3H, m), 7.99(2H, d),
7.24(3H, d), 7.33(2H, t), 7.83(1H, d), 8.01(1H, d)

参考例 9 2

10 塩化アルミニウム 13.33 g のジクロロメタン懸濁液 50 ml に室温で塩化アセチル 7.85 g を滴下し、室温で 20 分間攪拌した。氷冷下、4-メチルビフェニル 8.41 g の塩化メチレン溶液 25 ml を滴下し、氷冷下 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、有機層を 1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、4'-(4-トリアリル)アセトフェノン 6.30 gを得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 2.40(3H, s), 2.60(3H, s), 7.1-7.7(6H, m), 7.8-8.1(2H, m)

参考例 9 2 と同様にして以下の化合物を得た。

20 参考例 9 3

4'-(4-クロロフェニル)アセトフェノン

NMR (CDCl₃)

δ : 2.63(3H, s), 7.3-7.8(6H, m), 7.9-8.2(2H, m)

参考例 9 4

25 4'-(4-ブロモフェニル)アセトフェノン

NMR (CDCl₃)

6 1

δ : 2.63(3H, s), 7.4-7.8(6H, m), 7.9-8.2(2H, m)

参考例 9 5

4' - (4-トリル) アセトフェノン 6.30 g のジクロロメタン 260 ml 溶液中に m-クロロ過安息香酸 (80%) 7.54 g を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を 10% 亜硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、有機層を分離した。得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にメタノール 150 ml、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 60 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去した。残渣に水を加え、塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥液、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (20 : 1 → 5 : 1) の混液で溶出することにより、4 - (4-トリル) フェノール 2.45 g を得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 2.38(3H, s), 6.8-7.6(8H, m)

参考例 9 5 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 9 6

20 4 - (4-クロロフェニル) フェノール

NMR (CDCl₃)

δ : 4.5-5.5(1H, brs), 6.89(2H, m), 7.3-7.7(6H, m)

参考例 9 7

4 - (4-ブロモフェニル) フェノール

25 NMR (CDCl₃)

δ : 6.85(2H, m), 7.4-7.8(6H, m), 9.50(1H, brs)

参考例 9 8

4 - (2 - メチルフェノキシ) ベンズアルデヒド 1.8 g、硫酸 (97%) 0.1 ml とメタノール 16 ml の溶液に、過酸化水素水 (30%) 1 ml を加え、4 時間加熱還流した。室温にまで放冷した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (8:1) の混液で溶出し、4 - (2 - メチルフェノキシ) フェノール 1.35 g を得た。

10 NMR (CDCl₃)

δ : 2.27(3H, s), 5.01(1H, s), 6.7-6.9(5H, m), 7.00(1H, t), 7.11(1H, t), 7.21(1H, d)

参考例 9 8 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 9 9

15 4 - (2 - クロロフェノキシ) フェノール

NMR (CDCl₃)

δ : 5.20(1H, s), 6.7-7.0(5H, m), 7.01(1H, dt), 7.16(1H, m), 7.42(1H, dd)

参考例 10 0

20 4 - (2 - イソプロピルフェノキシ) フェノール

NMR (CDCl₃)

δ : 1.24(6H, d), 3.34(1H, m), 4.84(1H, s), 6.7-6.9(5H, m), 7.0-7.2(2H, m), 7.31(1H, dd)

参考例 10 1

25 4 - (3 - メチルフェノキシ) フェノール

NMR (CDCl₃)

δ : 2.30(3H, s), 4.98(1H, s), 6.74(2H, m), 6.80(2H, dd), 6.85(1H, d),
6.91(2H, dd), 7.17(1H, t)

製造例 1 (2) と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 1 0 2

5 4-[(4-ビフェニル)(ヒドロキシ)メチル]安息香酸

融点 238~239°C

参考例 1 0 3

4-ブロモビフェニル 1.40 g のテトラヒドロフラン溶液 30 mL
をアルゴン気流下 -70°C に冷却し、n-ブチルリチウム (1.6 M
10 キサン溶液) 5.4 mL を加え、15 分間攪拌した後、テレフタルアル
デヒド モノ (ジエチルアセタール) 1.25 g のテトラヒドロフラン
溶液 5 mL を滴下し、-70°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷水に
注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残
15 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エ
チル (10:1 → 5:1) の混液で溶出することにより、(4-ビフェニル)
(4-ジエトキシメチルフェニル) メタノール 1.79 g を
得た。

NMR (CDCl₃)

20 δ : 1.22(6H, t), 2.27(1H, d), 3.4-3.7(4H, q), 5.48(1H, s), 5.89(1H, d),
7.3-7.7(13H, m)

参考例 1 0 4

(4-ビフェニル) (4-ジエトキシメチルフェニル) メタノール 1.79 g のテトラヒドロフラン溶液 50 mL に、1 N 塩酸 10 mL
25 を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸
エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、4-[
(4-ビフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ベンズアルデヒド
1.32 gを得た。

NMR (CDCl₃)

5 δ : 2.80(1H, d), 5.95(1H, d), 7.3-8.0(13H, m), 10.00(1H, s)

参考例72と同様にして参考例105～108の化合物を得た。

参考例105

エチル 3-クロロ-4-[4-(N-メチルアニリノメチル)フェノキシ]ベンゾエート

10 NMR (CDCl₃)

δ : 1.39(3H, t), 3.02(3H, s), 4.36(2H, q), 4.52(2H, s), 6.7-6.8(3H, m),
6.87(1H, d), 6.98(2H, d), 7.1-7.3(4H, m), 7.84(1H, dd), 8.13(1H,
d)

参考例106

15 メチル 3-クロロ-4-[4-(N, N-ジベンジルアミノ)フェノキシ]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 3.88(3H, s), 4.65(4H, s), 6.71-6.75(2H, m), 6.78(1H, d, J=8.8Hz),
6.88(2H, dd, J=6.8, 2.4Hz), 7.25-7.36(10H, m), 7.78(1H, dd, J=4.8, 2.4Hz),
8.09(1H, d, J=2.0Hz)

参考例107

エチル 3-クロロ-4-(4-フェネチルオキシフェノキシ)ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

25 δ : 1.38(3H, t), 3.11(2H, t), 4.14(2H, t), 4.35(2H, q), 6.76(1H, d),
6.92(2H, d), 6.98(2H, d), 7.2-7.4(5H, m), 7.81(1H, dd), 8.12(1H,

d)

参考例 108

4-(4-ベンジルチオフェノキシ)-3-クロロベンズアルデヒド

5 NMR (CDCl₃)

δ : 4.09(3H, s), 6.90-6.96(3H, m), 7.24-7.34(7H, m), 7.68(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.98(1H, d, J=2.0Hz), 9.89(1H, s)

参考例 1 (但し、溶媒はジメチルスルホキシド) と同様にして参考例 109～112 の化合物を得た。

10 参考例 109

4-(4-tert-ブチルフェノキシ)-3-クロロベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 1.34(9H, s), 6.93(1H, d, J=8.8Hz), 6.99-7.03(2H, m), 7.41-

15 7.44(2H, m), 7.66(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.98(1H, d, J=2.4Hz), 9.88(1H, s)

参考例 110

3-クロロ-4-(4-ヨードフェノキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

20 δ : 6.81(2H, m), 6.98(1H, d, J=8.4Hz), 7.69-7.73(3H, m), 8.00(1H, d, J=2.0Hz), 9.91(1H, s)

参考例 111

3-クロロ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド

25 NMR (CDCl₃)

δ : 3.82(6H, s), 3.86(3H, s), 6.34(2H, s), 6.96(1H, d, J=8.5Hz),

7.70(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.99(1H, d, J=1.5Hz), 9.89(1H, s)

参考例 112

4-(4-ビフェニリルオキシ)-2-クロロベンズアルデヒド
融点 108~109°C

5 参考例 113

氷冷下、メチル 3-アミノ-4-(4-フェニルフェノキシ)
ベンゾエート(639mg, 2.00mmol)、アセトン(2ml)、
水(2ml)、濃塩酸(0.4ml)の混合物に亜硝酸ナトリウム
(153mg, 2.20mmol)の水溶液(0.5ml)を一挙に加
え、30分間攪拌した。得られた黄色溶液を、60°Cに加熱した青
酸カリウム(520mg, 8.00mmol)、硫酸銅・五水和物
(500mg, 2.00mmol)、水(4.5ml)の混合物中に加
え、30分間攪拌した。80°Cに加熱温度を上げ、大部分のアセト
ンを留去した。放冷後、反応混合物に水を加え、反応生成物を酢酸
エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無
水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=9:1、次に3:1)で精製して、メチル 3-シアノ-4-(4-フェニルフェノキシ)ベンゾエート(402mg, 1.22ml, 61%)を黄色結晶として得た。

融点 99~100°C

参考例 114

アルゴン雰囲気下、バニリン酸エチル(2.94g, 15.0mmol)、4-ブロモビフェニル(3.50g, 15.0mmol)、酸化第一銅(2.58g, 18.0mmol)、コリジン(6ml)の混合物を165°Cで44時間攪拌した。反応溶液を放冷し、2N塩酸

(40ml) と酢酸エチルを加え攪拌した後、不溶物を濾去した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=95:5）で精製して、エチル 3-メトキシ-4-(4-フェニルフェノキシ)ベンゾエート (2.47g, 7.47mmol, 47%) を無色結晶として得た。

5 融点 67~68°C

参考例 115

10 3-クロロ-4-フェノキシベンズアルデヒド (3.26g, 14.0mmol)、97%硫酸 (0.2ml)、メタノール (32ml) の混合物に、室温で30%過酸化水素水 (2ml) を一挙に加えた。反応混合物を加熱還流下2日間攪拌した後、放冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=9:1）で精製して、メチル 3-クロロ-4-フェノキシベンゾエート (2.96g, 11.3mmol, 80%) を無色結晶として得た。

15 融点 66~67°C

参考例 116

20 メチル 3-クロロ-4-フェノキシベンゾエート (530mg, 2.00mmol)、1-アダマンチルクロリド (340mg, 2.00mmol)、ジクロロエタン (10ml) の混合物に、塩化第二鉄 (3mg) を一挙に加えた。反応混合物を50°Cで4時間攪拌した後、放冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和

食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=97：3）で精製した。溶媒を留去した後、得られた結晶性残渣を2-ブタノンから再結晶することにより、メチル[4-[(1-アダ

5 マンチル)フェノキシ]-3-クロロベンゾエート（320mg, 0.81mmol, 40%）を無色結晶として得た。

融点 178~179°C

参考例72と同様にして以下の化合物を得た。

参考例117

10 メチル[[(4-ビフェニリルオキシ)メチル]ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 2.37(3H, s), 3.62(2H, s), 5.39-5.56(2H, m), 5.70-6.06(9H, m),
6.52(2H, dd, J=6.6, 1.8Hz)

15 参考例118

ベンジル4-ヒドロキシフェニルケトン（2.12g, 10.0mmol）、オルト蟻酸エチル（2.96g, 20.0mmol）、p-トルエンスルホン酸（520mg, 3.00mmol）、トルエン（20ml）の混合物に、エチレングリコール（124g, 20.0mmol）を加え、加熱還流下2時間攪拌した。反応混合物を放冷し、減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣に、3, 4

20 -ジクロロベンズアルデヒド（3.16g, 10.0mmol）、炭酸カリウム（2.76g, 20.0mmol）及びジメチルスルホキシド（40ml）を加え、100°Cで15時間攪拌した。反応混合物を

放冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=9：1）で精製して、3-クロロ-〔4-(1,1-エチレンジオキシ-2-フェニルエチル)フェノキシ〕ベンズアルデヒド（2.54g, 6.43mmol, 64%）を非晶性固体として得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 3.18(2H, s), 3.76-3.90(4H, m), 6.90(1H, d, J=8.8Hz), 6.96-7.00(2H, m), 7.10-7.12(2H, m), 7.19-7.24(3H, m), 7.38-7.41(2H, m), 7.68(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.99(1H, d, J=2.0Hz), 9.89(1H, s)

参考例29と同様にして参考例119の化合物を、ひきつづき参考例114と同様にして参考例120の化合物を得た。

参考例119

エチル 3-ヒドロキシ-4-(4-フェニルフェノキシ)ベンゾエート

融点 120～122°C

参考例120

エチル 3-フェノキシ-4-(4-フェニルフェノキシ)ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.36(3H, t, J=7.2Hz), 4.34(2H, q, J=7.2Hz), 6.95(2H, d, J=8.0Hz), 7.01-7.09(4H, m), 7.31-7.35(3H, m), 7.43(2H, dd, J=8.0, 7.2Hz), 7.52-7.56(4H, m), 7.79(1H, d, J=2.0Hz), 7.82(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz)

参考例 1 (但し、溶媒はN, N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド) と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 1 2 1

4 - (4 - フェニルフェノキシ) - 3 - トリフルオロメチルベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 7.05(1H, d, J=8.8Hz), 7.17(2H, d, J=7.2Hz), 7.37(1H, t, J=7.4Hz), 7.50(2H, dd, J=8.0, 7.2Hz), 7.58(2H, d, J=7.2Hz), 7.65(2H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.22(1H, d, J=2.0Hz), 9.97(1H, s)

参考例 1 2 2

3 - クロロ - 4 - [4 - (1 - フェニルエチルチオ) フェノキシ]ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 1.64(3H, d, J=7.3Hz), 4.30(1H, q, J=7.3Hz), 6.88-6.92(3H, m), 7.19-7.31(7H, m), 7.68(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.98(1H, d, J=2.0Hz), 9.89(1H, s)

参考例 1 2 3

3 - クロロ - 4 - フェノキシベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 6.94(1H, d, J=8.4Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.24(1H, t, J=7.8Hz), 7.42(2H, t, J=8.0Hz), 7.68(1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.99(1H, d, J=2.0Hz), 9.89(1H, s)

参考例 1 2 4

4 - (4 - アニリノ) フェノキシ - 3 - クロロベンゾニトリル

NMR (CDCl₃)

7 1

δ : 6.85(1H, d, J=8.8Hz), 6.94-6.99(3H, m), 7.06-7.13(4H, m),
7.27-7.31(2H, m), 7.43(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.72(1H, d, J=2.0Hz)

参考例 9 1 と同様にして以下の化合物を得た。

5 参考例 1 2 5

3-クロロ-4-[4-(N-メチルアニリノ)フェノキシ]ベンゾニトリル

NMR (CDCl₃)

10 δ : 3.32(3H, s), 6.87(1H, d, J=8.8Hz), 6.95-7.06(7H, m), 7.28-7.32(2H, m), 7.42-7.45(1H, m), 7.72(1H, d, J=2.0Hz)

参考例 1 1 4 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 1 2 6

メチル 3-(4-フェニルフェノキシ)ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

15 δ : 3.91(3H, s), 7.08(2H, d, J=10.4Hz), 7.34(1H, t, J=9.2Hz), 7.41-7.46(3H, m), 7.56-7.59(5H, m), 7.71(1H, s), 7.80(1H, d, J=9.8Hz)

参考例 7 2 と同様にして以下の化合物(参考例 1 2 7~1 2 8)を得た。

20 参考例 1 2 7

エチル 3-エトキシ-4-(4-フェニルフェノキシ)ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

25 δ : 1.37(3H, t, J=7.0Hz), 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 4.16(2H, q, J=6.9Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 6.99(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(2H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, t, J=7.6Hz), 7.43(2H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.5-

7.6(4H, m), 7.63(1H, dd, J=8.4, 1.0Hz), 7.68(1H, d, J=1.0Hz)

参考例 128

エチル 3-イソプロポキシ-4-(4-フェニルフェノキシ)ベンゾエート

5 NMR (CDCl₃)

δ : 1.29(6H, d, J=6.4Hz), 1.40(3H, t, J=7.0Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 4.62(1H, m), 7.0-7.1(3H, m), 7.33(1H, t, J=7.3Hz), 7.43(2H, dd, J=7.3, 6.8Hz), 7.5-7.6(4H, m), 7.64(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.70(1H, d, J=1.9Hz)

10 参考例 24 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 129

エチル 2, 3-ジメチル-4-ヒドロキシベンゾエート
NMR (CDCl₃)

15 δ : 1.37(3H, t), 2.19(3H, s), 2.50(3H, s), 4.32(2H, q), 5.86(1H, s), 6.64(1H, d), 7.61(1H, d)

参考例 72 と同様にして参考例 130 ~ 150 の化合物を得た。

参考例 130

エチル 2, 3-ジメチル-4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾエート

20 NMR (CDCl₃)

δ : 1.26(3H, t), 1.6-1.9(4H, m), 2.09(3H, s), 2.41(3H, s), 2.5-2.8(2H, m), 3.8-4.0(2H, m), 4.23(2H, q), 6.57(1H, d), 7.1-7.3(5H, m), 7.63(1H, d)

参考例 131

25 2, 6-ジメチル-4-(4-フェニルブトキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 1.7-1.9(4H, m), 2.59(6H, s), 2.6-2.8(2H, m), 3.9-4.1(2H, m),
6.56(2H, s), 7.1-7.4(5H, m), 10.47(1H, s)

参考例 1 3 2

5 3-メチル-4-(4-フェニルブトキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃)

δ : 1.8-1.9(4H, m), 2.26(3H, s), 2.71(2H, t), 4.06(2H, t), 6.87(1H, d), 7.1-7.4(5H, m), 7.68(2H, d), 9.84(1H, s)

参考例 1 3 3

10 メチル 4-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.4-2.0(6H, m), 2.65(2H, t), 3.88(3H, s), 4.00(2H, t), 6.8-7.0(2H, m), 7.1-7.4(5H, m), 7.8-8.1(2H, m)

参考例 1 3 4

15 メチル 4-(4-フェニルベンジルオキシ)ベンゾエート

NMR (DMSO-d₆)

δ : 3.82(3H, s), 5.25(2H, s), 7.15(2H, d), 7.38(1H, t), 7.48(2H, t), 7.55(2H, d), 7.69(4H, t), 7.93(2H, d)

参考例 1 3 5

20 メチル 4-(4-イソブチル- α -プロピルベンジルオキシ)ベンゾエート

NMR (CDCl₃)

δ : 0.85(6H, d), 0.94(3H, t), 1.3-1.6(2H, m), 1.7-1.9(2H, m), 1.9-2.1(1H, m), 2.43(2H, d), 3.83(3H, s), 5.13(1H, dd), 6.85(2H, d),

25 7.08(2H, d), 7.21(2H, d), 7.86(2H, d)

参考例 1 3 6

エチル 4-(4-イソブチルベンジルオキシ)ベンゾエート
NMR (CDCl₃)

δ : 0.90(6H, d), 1.36(3H, t), 1.84(1H, m), 2.46(2H, d), 4.36(2H, q),
5.06(2H, s), 6.80-7.36(6H, m), 7.88-8.04(2H, m)

5 参考例 137

メチル 4-(4-ブロモブトキシ)ベンゾエート

融点 37~38°C

参考例 138

メチル 4-(3-ブロモプロポキシ)ベンゾエート

10 融点 56~58°C

参考例 139

メチル 4-(5-ブロモベンチルオキシ)ベンゾエート

融点 98~100°C

参考例 140

15 メチル 4-(6-ブロモヘキシルオキシ)ベンゾエート

融点 32~33°C

参考例 141

メチル 4-(7-ブロモヘプチルオキシ)ベンゾエート

融点 37~38°C

20 参考例 142

メチル 4-(8-ブロモオクチルオキシ)ベンゾエート

融点 47~48°C

参考例 143

メチル 4-(4-フェノキシブトキシ)ベンゾエート

25 融点 59~60°C

参考例 144

メチル 4-(5-フェノキシペンチルオキシ)ベンゾエート

融点 59~60°C

参考例 145

メチル 4-(6-フェノキシヘキシルオキシ)ベンゾエート

5 融点 60~61°C

参考例 146

メチル 4-(7-フェノキシヘプチルオキシ)ベンゾエート

融点 82~83°C

参考例 147

10 メチル 4-(8-フェノキシオクチルオキシ)ベンゾエート

融点 87~88°C

参考例 148

メチル 4-[3-(4-イソプロピルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾエート

15 NMR (CDCl₃)

δ : 1.21(6H, d), 2.10-2.45(2H, m), 2.60-3.10(1H, m), 3.88(3H, s),
4.14(2H, t), 4.21(2H, t), 6.84(2H, d), 6.92(2H, d), 7.14(2H, d),
7.98(2H, d)

参考例 149

20 メチル 4-[4-(4-イソプロピルフェノキシ)ブトキシ]ベンゾエート

融点 89~90°C

参考例 150

エチル 4-[5-(4-イソプロピルフェノキシ)ペンチルオキシ]ベンゾエート

25 NMR (CDCl₃)

δ : 1.22(6H, d), 1.60-2.10(6H, m), 2.65-3.10(1H, m), 3.88(3H, s),
3.97(2H, t), 4.04(2H, t), 6.82(2H, d), 6.89(2H, d), 7.15(2H, d),
7.98(2H, d)

参考例 1 5 1

5 メチル 4-ヒドロキシベンゾエート 426mg、6-フェニルヘキサノール 500mg 及びトリフェニルホスフィン 734mg とテトラヒドロフラン 20ml の溶液に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート 566mg のテトラヒドロフラン 10ml 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、トルエンで溶出してメチル 4-(6-フェニルヘキシルオキシ)ベンゾエート 620mg を得た。

NMR (CDCl₃)

15 δ : 1.25-2.00(8H, m), 2.63(2H, t), 2.54(3H, s), 6.88(2H, d), 7.05-7.40(5H, m), 7.98(2H, d)

製造例 1

(1) 参考例 1 (但し溶媒はジメチルスルホキシド) と同様にして、4-(4-フェニルフェノキシ)ベンズアルデヒドを得た。

NMR (CDCl₃)

20 δ : 7.0-8.0(13H, m), 9.93(1H, s)

(2) 4-(4-フェニルフェノキシ)ベンズアルデヒド 550mg、硝酸銀 710mg と水 11ml、エタノール 11ml の混合溶液に、水酸化ナトリウム 320mg を加え、1時間加熱還流した。氷冷下、10% 塩酸を加え pH 4 以下に調整し、不溶物を濾去し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶性残渣をエタ

ノールで再結晶することにより、4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸510mgを得た。理化学的性状は表8に示した。

製造例1(2)と同様にして表8製造例2及び3の化合物を製造した。

5 製造例4

エチル 4-ヒドロキシベンゾエート10g、4-フェニルブチルプロマイド12.8g、無水炭酸カリウム8.3g、N,N-ジメチルホルムアミド30mlの混液を50~60°Cで4時間攪拌した。

反応液にトルエン100mlを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー(溶出溶媒:トルエン)で精製し、エチル 4-(4-フェニルブチル)ベンゾエートを得た。このものを10%水酸化カリウム-メタノール-水溶液100mlに加え1時間加熱還流した。反応液に水100mlを加え、塩酸水を加えて液性を酸性としたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除いた。得られた結晶をn-ヘキサンで洗い、4-(4-フェニルブチル)安息香酸12gを得た。理化学的性状は表8に示した。

製造例4と同様にして(但し溶媒:2-ブタノン)、表8製造例

20 5の化合物を製造した。

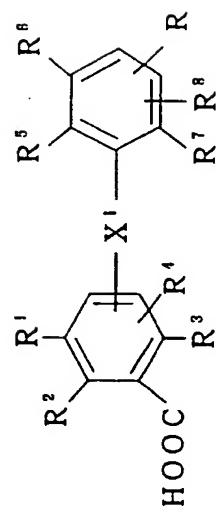


表 8

製造例 番号	R¹	R²	R³	R⁴	X¹	R⁵	R⁶	R⁷	R⁸	R	理化性的性状
1	H	H	H	H	p-O	H	H	H	H	p-	NMR (DMSO-d₆) δ : 7.0-7.8 (1H, m), 7.9-8.1 (2H, m), 12.82 (1H, m)
2	H	H	H	H	p-O	H	H	H	H		融点 179-181°C
3	H	H	H	H	p-O	H	H	H	H	p-O-	融点 182-183°C
4	H	H	H	H	p-O(CH₂)₄	H	H	H	H	H	融点 130-131°C
5	H	H	H	H	p-O(CH₂)₄O	H	H	H	H	H	融点 170-172°C

実施例 1

4-(4-イソプロピルフェノキシ)ベンゾニトリル4.05gとエタノール4.9mlの溶液に、8N水酸化カリウム水溶液6.0mlを加え、28時間加熱還流した。氷冷下、10%塩酸を加えpH4以下に調整し、減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶性残渣をヘキサンで再結晶することにより、4-(4-イソプロピルフェノキシ)安息香酸3.46gを得た。

融点 126~127°C

10 NMR (CDCl₃)

δ : 1.27(6H, d), 2.94(1H, m), 6.9-7.1(4H, m), 7.2-7.4(2H, m), 7.9-8.2(2H, m)

実施例 2

メチル 4-[(4-((Z)-2-フェニルビニル)フェノキシ)ベンゾエート310mgとジオキサン1.2ml、エタノール4mlの混合溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、50°Cで14時間攪拌した。10%塩酸を加えpH4以下に調整した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶性残渣をエタノールで再結晶することにより、4-[(4-((Z)-2-フェニルビニル)フェノキシ)安息香酸180mgを得た。

融点 154~155°C

25 NMR (CDCl₃)

δ : 6.60(2H, s), 6.8-7.1(4H, m), 7.1-7.4(7H, m), 7.9-8.2(2H, m)

同様にして以下の実施例3の化合物を得た。

実施例 3

4-[4-(2-フェニルエチル)フェノキシ]安息香酸

融点 174～175℃

NMR (CDCl₃) δ : 2.94(4H, s), 6.9-7.1(4H, m), 7.1-7.3(7H, m), 8.0-8.2(2H, m)

5 製造例1(2)と同様にして以下の化合物(実施例4～5)を得た。

実施例4

4-(3-フェニルフェノキシ)安息香酸

融点 161～162℃

10 NMR (DMSO-d₆) δ : 7.0-7.3(3H, m), 7.3-7.8(8H, m), 7.9-8.1(2H, m), 12.83(1H, s)

実施例5

4-(4-シクロヘキシルフェノキシ)安息香酸

融点 193～195℃

15 NMR (CDCl₃) δ : 1.30-2.10(10H, m), 2.55(1H, m), 6.9-7.1(4H, m), 7.1-7.3(2H, m), 8.0-8.1(2H, m)

実施例1と同様にして実施例6～9の化合物を得た。

実施例6

20 4-[4-((E)-2-フェニルビニル)フェノキシ]安息香酸

NMR (DMSO-d₆) δ : 7.0-8.1(15H, m)MS : m/z 316(M⁺)

25 実施例7

4-(4-フェニルアニリノ)安息香酸

融点 240～241°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.0-8.0(13H, m), 8.83(1H, s), 12.29(1H, brs)

実施例 8

5 4-(N-メチル-4-フェニルアニリノ) 安息香酸

融点 268～270°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 3.64(3H, s), 6.89(2H, m), 7.2-7.9(11H, m), 12.32(1H, brs)

実施例 9

10 3, 5-ジフルオロ-4-(4-フェニルフェノキシ) 安息香酸

融点 268～269°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.12(1H, dd), 7.35(1H, t), 7.46(2H, dd), 7.6-7.9(4H, m), 7.82
(2H, dd), 13.66(1H, m)

15 実施例 2 と同様にして実施例 10～34 の化合物を得た。

実施例 10

3-メチル-4-[4-((E)-2-フェニルビニル)フェノキシ] 安息香酸

融点 211～213°C

20 NMR (DMSO-d₆)

δ : 2.28(3H, s), 6.8-8.0(14H, m), 12.77(1H, m)

実施例 11

3-メチル-4-[4-(2-フェニルエチル)フェノキシ] 安息香酸

25 融点 107～108°C

NMR (CDCl₃)

δ : 2.36(3H, s), 2.92(4H, s), 6.8-7.4(10H, m), 7.92(1H, dd), 8.04
(1H, d)

実施例 1 2

4 - [4 - (4 - イソブチルベンジルオキシ) フェノキシ] 安息
5 香酸

融点 179~180°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 0.86(6H, d), 1.84(1H, m), 2.45(2H, d), 5.06(2H, s), 6.95(2H, d),
7.08(4H, s), 7.18(2H, d), 7.37(2H, d), 7.92(2H, d), 12.76(1H, s)

10 実施例 1 3

4 - (4 - ベンジルアミノフェノキシ) - 3 - クロロ安息香酸

融点 167~168°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 4.27(2H, s), 6.36(1H, m), 6.65(2H, m), 6.77(1H, d), 6.89(2H, m),
15 7.24(1H, t), 7.3-7.4(4H, m), 7.80(1H, dd), 7.89(1H, d), 13.05
(1H, m)

実施例 1 4

4 - [4 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) フェノキシ] -
3 - クロロ安息香酸

20 融点 154~155°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 3.02(3H, s), 4.57(2H, s), 6.79(3H, dd), 6.98(2H, dd), 7.23(3H,
m), 7.33(2H, t), 7.81(1H, dd), 7.99(1H, d), 13.08(1H, m)

実施例 1 5

25 (E) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - スチリルフェノキシ) 安息香
酸

融点 227～229°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 3.83(3H, s), 6.95(2H, d), 7.06(1H, d), 7.16(1H, d), 7.26(1H, d),
7.3-7.4(2H, m), 7.5-7.7(7H, m), 12.97(1H, s)

5 実施例 1 6

3-メトキシ-4-(4-フェネチルフェノキシ)安息香酸

融点 139～140°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 2.86(4H, s), 3.83(3H, s), 6.87(2H, d), 6.92(1H, d), 7.17(1H, t),
7.2-7.3(6H, m), 7.55(1H, dd), 7.62(1H, d)

10 実施例 1 7

3-ヒドロキシ-4-(4-フェネチルフェノキシ)安息香酸

融点 185～186°C

NMR (CDCl₃)

15 δ : 2.94(4H, s), 5.79(1H, s), 6.78(1H, d), 7.00(2H, d), 7.1-7.3(7H,
m), 7.59(1H, dd), 7.76(1H, d)

実施例 1 8

4-[5-カルボキシ-2-(4-フェネチルフェノキシ)フェノキシ]ブタン酸

20 融点 204～205°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 1.82(2H, m), 2.17(2H, t), 2.85(4H, s), 4.03(2H, t), 6.86(2H, d),
6.99(1H, d), 7.1-7.3(7H, m), 7.55(1H, dd), 7.59(1H, d)

実施例 1 9

25 4-(4-(フェノキシメチル)フェノキシ)安息香酸

融点 179～181°C

N M R (DMSO-d₆)

δ : 5.10(2H, s), 6.9-7.6(11H, m), 7.9-8.1(2H, m), 12.80(1H, s)

実施例 2 0

4 - (4 - フェニルフェノキシ) イソフタル酸

5 融点 274 ~ 276 °C

N M R (DMSO-d₆)

δ : 7.1-7.2(3H, m), 7.36(1H, t), 7.47(2H, dd), 7.66(2H, d), 7.71
(2H, d), 8.09(1H, d), 8.40(1H, s), 13.16(2H, s)

実施例 2 1

10 3 - クロロ - 4 - [4 - (フェノキシメチル) フェノキシ] 安息
香酸

融点 152 ~ 154 °C

N M R (DMSO-d₆)

δ : 5.10(2H, s), 6.94(1H, t), 7.0-7.1(3H, m), 7.12(2H, d), 7.30(2H,
15 m), 7.53(2H, d), 7.89(1H, dd), 8.05(1H, d), 13.20(1H, s)

実施例 2 2

3 - クロロ - 4 - [4 - (2 - クロロフェノキシメチル) フェノ
キシ] 安息香酸

融点 157 ~ 158 °C

20 N M R (DMSO-d₆)

δ : 5.21(2H, s), 6.98(1H, m), 7.06(1H, d), 7.15(2H, d), 7.26(1H, dd),
7.32(1H, m), 7.45(1H, dd), 7.55(2H, d), 7.89(1H, dd), 8.06(1H,
d), 13.20(1H, s)

実施例 2 3

25 3 - クロロ - 4 - [4 - (3 - クロロフェノキシメチル) フェノ
キシ] 安息香酸

融点 163～164°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 5.13(2H, s), 7.0-7.2(6H, m), 7.14(1H, dd), 7.53(2H, d), 7.81
(1H, dd), 8.05(1H, d), 13.20(1H, s)

5 実施例 2 4

3-クロロ-4-[4-(2-メチルフェノキシメチル)フェノキシ]安息香酸

融点 124～126°C

NMR (DMSO-d₆)

10 δ : 2.02(3H, s), 5.12(2H, s), 6.86(1H, t), 7.0-7.2(5H, m), 7.54(2H, m), 7.90(2H, dd), 8.05(1H, d), 13.21(1H, s)

実施例 2 5

3-クロロ-4-[4-(3-メチルフェノキシメチル)フェノキシ]安息香酸

15 融点 143～145°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 2.28(3H, s), 5.08(2H, s), 6.7-6.9(3H, m), 7.04(1H, d), 7.1-7.2
(4H, m), 7.52(2H, d), 7.88(1H, dd), 8.05(1H, d), 13.21(1H, d)

実施例 2 6

20 3-クロロ-4-[4-(2-イソプロピルフェノキシメチル)フェノキシ]安息香酸

融点 159～160°C

NMR (DMSO-d₆)

25 δ : 1.17(6H, d), 3.30(1H, m), 5.12(2H, s), 6.93(1H, t), 7.0-7.1(2H, m), 7.1-7.3(4H, m), 7.54(2H, d), 7.81(1H, dd), 8.06(1H, d), 13.20(1H, s)

実施例 2 7

3-クロロ-4-[4-(3-イソプロピルフェノキシメチル)フェノキシ]安息香酸

融点 148~149°C

5 NMR (DMSO-d₆)

δ : 1.19(6H, d), 2.85(1H, m), 5.09(2H, s), 6.8-6.9(3H, m), 7.04(1H, d), 7.12(2H, m), 7.20(1H, t), 7.53(2H, d), 7.89(1H, dd), 8.05(1H, d), 13.20(1H, s)

実施例 2 8

10 3-クロロ-4-[4-(フェニルチオメチル)フェノキシ]安息香酸

融点 142~143°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 4.26(2H, s), 6.98(1H, d), 7.02(2H, d), 7.19(1H, t), 7.30(2H, dd),

15 7.34(2H, d), 7.41(2H, d), 7.87(1H, dd), 8.04(1H, d), 13.18(1H, s)

実施例 2 9

3-クロロ-4-[4-(2-クロロベンジルオキシ)フェノキシ]安息香酸

20 融点 147~149°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 5.17(2H, s), 7.89(1H, d), 7.13(4H, s), 7.4-7.5(2H, m), 7.53(1H, m), 7.63(1H, m), 7.84(1H, dd), 8.02(1H, d), 13.14(1H, s)

実施例 3 0

25 3-クロロ-4-[4-(3-メチルベンジルオキシ)フェノキシ]安息香酸

融点 158～159°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 2.33(3H, s), 5.07(2H, s), 6.87(1H, d), 7.12(4H, s), 7.1-7.3(3H, m), 7.84(1H, dd), 8.02(1H, d), 13.13(1H, s)

5 実施例 3 1

3-クロロ-4-[4-(3-クロロベンジルオキシ)フェノキシ]安息香酸

融点 124～125°C

NMR (DMSO-d₆)

10 δ : 5.14(2H, s), 6.87(1H, d), 7.11(4H, s), 7.4-7.5(3H, m), 7.54(1H, s), 7.84(1H, dd), 8.02(1H, d), 13.13(1H, s)

実施例 3 2

3-クロロ-4-[4-(2-メチルベンジルオキシ)フェノキシ]安息香酸

15 融点 184～185°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 2.34(3H, s), 5.10(2H, s), 6.88(1H, d), 7.12(4H, s), 7.2-7.3(3H, m), 7.43(1H, d), 7.84(1H, dd), 8.02(1H, d), 13.13(1H, s)

実施例 3 3

20 4-[4-(4-メトキシフェニル)フェノキシ]安息香酸

融点 277～279°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 3.80(3H, s), 7.05(4H, dd), 7.16(2H, d), 7.61(2H, d), 7.68(2H, d), 7.96(2H, d)

25 実施例 3 4

3-ニトロ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸

融点 230～232℃

NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.21(1H, d), 7.30(2H, d), 7.38(1H, t), 7.48(2H, dd), 7.69(2H, d),
7.79(2H, d), 8.19(1H, dd), 8.53(1H, d), 13.50(1H, s)

5 実施例 3 5

メチル 3-アミノ-4-(4-フェニルフェノキシ)ベンゾエート 192mg とジオキサン 3ml、メタノール 1.5ml の混合溶液に、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1.5ml を加え、50℃で 18 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、水 15ml と 1N 塩酸を加え pH 7 に調整した。その溶液を酢酸エチルで洗浄し、濃塩酸約 3ml を加えた。生じた白色固体を濾過し、1N 塩酸で洗浄後、減圧下乾燥して 3-アミノ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸 塩酸塩 178mg を得た。

融点 193～194℃

15 NMR (DMSO-d₆)

δ : 6.92(1H, d), 7.18(2H, d), 7.36(1H, t), 7.47(2H, dd), 7.54(1H, dd), 7.66(2H, d), 7.73(2H, d), 7.82(1H, d)

製造例 1 (2) と同様にして実施例 3 6～6 1 の化合物を得た。

実施例 3 6

20 4-[2-メチル-4-(2-フェニルエチル)フェノキシ]安息香酸

融点 136～137℃

NMR (CDCl₃)

δ : 2.14(3H, s), 2.92(4H, s), 6.8-7.4(10H, m), 7.9-8.1(2H, m)

25 実施例 3 7

4-[3, 5-ジメチル-4-((E)-2-フェニルビニル)

フェノキシ] 安息香酸

融点 178~180°C

NMR (DMSO-d₆)

5 δ : 2.34(6H, s), 6.70(1H, d), 6.87(2H, s), 7.04(2H, m), 7.20(1H, d),
7.29(1H, t), 7.39(2H, t), 7.61(2H, d), 7.95(2H, m), 12.79(1H, s)

実施例 3 8

4-[3, 5-ジメチル-4-(2-フェニルエチル)フェノキシ] 安息香酸

融点 163~164°C

10 NMR (DMSO-d₆)

δ : 2.29(6H, s), 2.6-2.9(4H, m), 6.79(2H, s), 6.9-7.4(7H, m), 7.8-8.1(2H, m), 12.74(1H, m)

実施例 3 9

4-(9-オキソ-2-フルオレニルオキシ) 安息香酸

15 融点 255~257°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.0-8.1(11H, m), 12.88(1H, m)

実施例 4 0

4-(3, 4-ジクロロフェノキシ) 安息香酸

20 融点 220~221°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.0-7.2(3H, m), 7.45(1H, d), 7.69(1H, d), 7.98(2H, m), 12.88(1H, m)

実施例 4 1

25 3-クロロ-4-[4-(2-ナフチルオキシ)フェノキシ] 安息香酸

90

融点 186～187°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.06(1H, d, J=8.8Hz), 7.17-7.23(4H, m), 7.32-7.36(1H, m),

7.43-7.52(3H, m), 7.84-7.94(3H, m), 7.98(1H, d, J=8.8Hz),

5 8.05(1H, d, J=2.0Hz), 13.18(1H, s)

実施例4 2

4-(2-クロロ-4-フェニルフェノキシ)安息香酸

融点 191～192°C

NMR (DMSO-d₆)

10 δ : 7.05(2H, m), 7.3-7.6(4H, m), 7.7-7.8(3H, m), 7.9-8.0(3H, m),

12.86(1H, s)

実施例4 3

3-クロロ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸

融点 204～205°C

15 元素分析値 (C₁₉H₁₃O₃Clとして)

C(%) H(%) Cl(%)

理論値 70.27 4.03 10.92

実験値 70.22 3.87 11.09

NMR (DMSO-d₆)20 δ : 7.1-7.3(3H, m), 7.37(1H, t), 7.47(2H, t), 7.67(2H, dd), 7.73
(2H, m), 7.91(1H, dd), 8.07(1H, d), 13.22(1H, s)MS : m/z 324(M⁺)

実施例4 4

3-クロロ-4-(4-フェノキシフェノキシ)安息香酸

25 融点 197～198°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.0-7.2(8H, m), 7.40(2H, dd), 7.87(1H, dd), 8.04(1H, d), 13.16
(1H, m)

実施例 4 5

4 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) - 3 - クロロ安息香酸

5 融点 176 ~ 177°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 5.11(2H, s), 6.86(1H, d), 7.11(4H, s), 7.32-7.50(5H, m), 7.84
(1H, dd), 8.02(1H, d), 13.14(1H, m)

実施例 4 6

10 3 - クロロ - 4 - (2 - クロロ - 4 - フェニルフェノキシ) 安息
香酸

融点 180 ~ 181°C

NMR (DMSO-d₆)

15 δ : 6.97(1H, d), 7.32(1H, d), 7.41(1H, t), 7.50(2H, t), 7.73(3H, d),
7.90(1H, dd), 7.96(1H, d), 8.09(1H, d), 13.23(1H, s)

実施例 4 7

4 - (4 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 3 - クロロ安息香酸

融点 193 ~ 194°C

NMR (DMSO-d₆)

20 δ : 5.18(2H, s), 6.69(1H, d), 7.21(2H, m), 7.3-7.6(7H, m), 7.72(1H,
dd), 7.90(1H, d), 13.18(1H, m)

実施例 4 8

3 - クロロ - 4 - [4 - (2 - メチルフェノキシ) フェノキシ] 安息香酸

25 融点 121 ~ 122°C

NMR (CDCl₃)

δ : 2.26(3H, s), 6.85(1H, d), 6.94(3H, m), 7.0-7.1(3H, m), 7.19(1H, t), 7.26(1H, d), 7.90(1H, dd), 8.20(1H, d)

実施例 4 9

3-クロロ-4-[4-(2-クロロフェノキシ)フェノキシ]

5 安息香酸

融点 178~179°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.0-7.3(7H, m), 7.38(1H, dd), 7.61(1H, dd), 7.88(1H, dd), 8.05(1H, d), 13.18(1H, m)

10 実施例 5 0

3-クロロ-4-[4-(2-イソプロピルフェノキシ)フェノキシ] 安息香酸

NMR (CDCl₃)

δ : 1.25(6H, d), 3.30(1H, m), 6.8-7.1(6H, m), 7.16(2H, m), 7.35(1H, dd), 7.91(1H, dd), 8.19(1H, dd)

MS : m/z 382(M⁺)

実施例 5 1

3-クロロ-4-[4-(3-メチルフェノキシ)フェノキシ]

安息香酸

20 融点 125~126°C

NMR (CDCl₃)

δ : 2.35(3H, s), 6.83(2H, m), 6.88(1H, d), 6.94(1H, d), 7.05(4H, s), 7.23(1H, t), 7.92(1H, dd), 8.21(1H, d)

実施例 5 2

25 3-クロロ-4-(4-フェネチルフェノキシ) 安息香酸

融点 135~136°C

N M R (CDCl₃)

δ : 2.94(4H, s), 6.85(1H, d), 6.98(2H, d), 7.1-7.2(5H, m), 7.29(2H, dd), 7.89(1H, dd), 8.20(1H, d)

実施例 5 3

5 4-ベンジルオキシ-3-メチル安息香酸

融点 188~189°C

N M R (CDCl₃)

δ : 2.24(3H, s), 5.09(2H, s), 6.8-7.0(1H, m), 7.2-7.6(5H, m), 7.9-8.1(2H, m)

10 実施例 5 4

4-(4-ベンジルフェノキシ) 安息香酸

融点 147~148°C

N M R (CDCl₃)

δ : 3.99(2H, s), 6.9-7.4(11H, m), 8.06(2H, m)

15 実施例 5 5

4-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ] 安息香酸

融点 202~203°C

N M R (DMSO-d₆)

δ : 5.08(2H, s), 6.90(2H, d), 7.00(4H, s), 7.3-7.5(5H, m), 7.95(2H, m)

実施例 5 6

4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ナフチルオキシ) 安息香酸

融点 154~155°C

25 N M R (CDCl₃)

δ : 1.80(4H, m), 2.76(4H, m), 6.78(1H, s), 6.80(1H, d), 6.98(2H, d),

7.07(1H, d), 8.06(1H, d)

実施例 5 7

3-フルオロ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸

融点 226~227°C

5 元素分析値 (C₁₉H₁₃O₃F として)

C(%) H(%)

理論値 74.02 4.25

実験値 74.01 4.40

NMR (DMSO-d₆)

10 δ : 7.1-7.3(2H, m), 7.38(1H, t), 7.47(2H, dd), 7.66(2H, d), 7.74
(2H, d), 7.81(1H, d), 7.85(1H, d), 13.20(1H, s)

MS : m/z 308(M⁺)

実施例 5 8

3-ブロモ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸

15 融点 219~221°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.09(1H, d), 7.18(2H, d), 7.37(1H, t), 7.46(2H, dd), 7.67(2H, d),
7.75(2H, d), 7.95(1H, dd), 8.22(1H, d), 13.22(1H, s)

実施例 5 9

20 4-[4-(4-トリル)フェノキシ]安息香酸

融点 239~240°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 2.50(3H, s), 7.07(2H, d), 7.19(2H, d), 7.27(2H, d), 7.57(2H, d),
7.72(2H, d), 7.97(2H, d), 12.82(1H, s)

25 実施例 6 0

4-[4-(4-クロロフェニル)フェノキシ]安息香酸

融点 > 300 °C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 6.91(2H, d), 7.08(2H, d), 7.50(2H, d), 7.68(2H, d), 7.87(2H, d)

実施例 6 1

5 4 - [4 - (4 - プロモフェニル) フェノキシ] 安息香酸

融点 262 ~ 263 °C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.11(2H, d), 7.21(2H, d), 7.65(4H, s), 7.75(2H, d), 7.98(2H, d),

12.84(1H, brs)

10 実施例 6 2

(4 - カルボキシベンジル) トリフェニルホスホニウムプロマイド 3.74 g のジメチルスルホキシド溶液 6 mL にアルゴン気流下、

水素化ナトリウム (60%) 0.80 g とジメチルスルホキシド 1.0

15 mL を 60 °C で 1 時間加熱することにより得られる溶液 7.8 mL を

滴下し、室温で 1 時間攪拌した。4 - フェニルベンズアルデヒド

0.73 g のジメチルスルホキシド溶液 3 mL を滴下し、室温で 2 時

間攪拌し、希塩酸水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機層を 1 N

水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカ

20 ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル (2

: 1) の混液で溶出し、エタノールから再結晶することにより、4

- [2 - (4 - ビフェニリル) ビニル] 安息香酸 0.14 g を得た。

融点 227 ~ 229 °C

NMR (DMSO-d₆)

25 δ : 6.76(2H, s), 7.2-8.0(13H, m), 12.89(1H, s)

実施例 6 3

4 - [2 - (4 - ビフェニリル) ビニル] 安息香酸 0.12 g にエタノール 24 ml、10% パラジウム-炭素 0.06 g を加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。触媒を濾去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (2 : 1 → 1 : 1) の混液を溶出し、エタノールから再結晶することにより、4 - [2 - (4 - ビフェニリル) エチル] 安息香酸 0.05 g を得た。

融点 229~231°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 2.92(4H, m), 7.3-7.9(13H, m), 12.80(1H, s)

実施例 6 3 と同様にして実施例 6 4 の化合物を得た。

実施例 6 4

4 - [4 - (4 - イソプロピルフェネチル) フェノキシ] 安息香酸

融点 175~178°C

NMR (CDCl₃)

δ : 1.25(6H, d), 2.90(1H, m), 2.92(4H, s), 7.0-7.1(4H, m), 7.13(2H, d), 7.16(2H, d), 7.21(2H, d), 8.05(2H, d)

実施例 6 5

4 - [(4 - ビフェニリル) (ヒドロキシ) メチル] 安息香酸 0.64 g のアセトニトリル懸濁液 10 ml にヨウ化ナトリウム 1.26 g、ジクロロジメチルシラン 0.51 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 100 ml で希釈した後、水、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル

(2:1) の混液で溶出し、2-プロパノールから再結晶することにより、4-(4-ビフェニルメチル) 安息香酸 0.07 g を得た。

融点 235~236°C

NMR (DMSO-d₆)

5 δ : 4.06(2H, d), 7.2-8.0(13H, m), 12.80(1H, s)

実施例 6 6

4-(9-オキソ-2-フルオレニルオキシ) 安息香酸 1.38 g と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 25 ml の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 490 mg を加え、室温で 5 時間攪拌した。氷冷下、10% 塩酸を加え pH 4 以下に調整した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶性残渣をエタノールで再結晶することにより、4-(9-ヒドロキシ-2-フルオレニルオキシ) 安息香酸 940 mg を得た。

15 融点 204~205°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 5.50(1H, s), 6.9-7.8(11H, m), 7.9-8.1(2H, m)

実施例 6 7

メチル 4-(4-ブロモメチルフェノキシ) ベンゾエート 1.30 g に 亜りん酸トリエチル 0.73 ml を加え、100°C で 21 時間攪拌した。減圧下で臭化エチルを留去した後、4-イソプロピルベンズアルデヒド 0.61 g のテトラヒドロフラン溶液 4 ml を加えた。この溶液を、アルゴン気流下カリウム *tert*-ブトキシド 1.36 g と テトラヒドロフラン 2 ml の溶液中に室温下加え、3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 N 塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にジオキサン 1.2 ml と 5 N 塩酸 5 ml を加え 5 時間加熱還流した。室温まで放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶性残渣を 5 シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (9 : 1) の混液、次いで酢酸エチルで溶出した後、エタノールで再結晶し、4-[4-[(E)-2-(4-イソプロピルフェニル)ビニル]フェノキシ]安息香酸 0.735 g を得た。

融点 252～254°C

10 NMR (DMSO-d₆)

δ : 1.21(6H, d), 2.89(1H, m), 7.06(2H, d), 7.11(2H, d), 7.19(1H, d),
7.21(1H, d), 7.25(2H, d), 7.52(2H, d), 7.66(2H, d), 7.96(2H, d),
12.82(1H, s)

実施例 6 7 と同様にして以下の化合物を得た。

15 実施例 6 8

4-[4-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]フェノキシ]安息香酸

融点 292～293°C

20 NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.0-7.7(12H, m), 7.96(2H, m)

実施例 6 9

アルゴン気流下、金属マグネシウム 2.9 mg と 1-ブロモ-3-フェニルプロパン 2.19 mg から調製した、臭化 3-フェニルプロピルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (約 1.5 ml) を、臭化銅ジメチルスルフィド錯体 2.05 mg とテトラヒドロフラン 0.5 ml の懸濁液中に -78°C で加えた。反応液を -20～-30°C で

10 分間攪拌した後、エチル 4-(4-ブロモメチルフェノキシ)ベンゾエート 16.8 mg とテトラヒドロフラン 1 ml の溶液を加え、5 °C で 1 日攪拌した。反応溶液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (24:1) の混液で溶出し、エチル 4-[4-(4-フェニルブチル)フェノキシ]ベンゾエート 8.9 mg を得た。この化合物 6.5 mg とジオキサン 1 ml、エタノール 0.5 ml の混合溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加え、50 °C で 6 時間攪拌した。室温まで放冷後、1 N 塩酸を加えて反応溶液を pH 4 以下に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶性残渣をエタノール-ヘキサンで再結晶して 4-[4-(4-フェニルブチル)フェノキシ]安息香酸 4.7 mg を得た。

融点 153~155 °C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 1.5-1.7(4H, m), 2.6-2.7(4H, m), 6.9-7.1(4H, m), 7.1-7.3(7H, m),
7.92(2H, m), 12.79(1H, s)

20 実施例 2 と同様にして以下の化合物 (実施例 70~74) を得た。

実施例 70

3-クロロ-4-(4-フェニルオキシ)安息香酸

融点 162~164 °C

NMR (DMSO-d₆)

25 δ : 3.04(2H, t), 4.20(2H, t), 6.85(1H, d), 7.02(2H, d), 7.07(2H, d),
7.21(1H, m), 7.3-7.4(4H, m), 7.82(1H, dd), 8.01(1H, d), 13.12

100

(1H, s)

実施例 7 1

3-クロロ-4-[4-(N-メチルアニリノメチル)フェノキシ]安息香酸

5 融点 111~112°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 3.00(3H, s), 4.57(2H, s), 6.62(1H, t), 6.73(2H, d), 6.99(1H, d),
7.07(2H, d), 7.16(2H, dd), 7.27(2H, d), 7.86(1H, dd), 8.03(1H, d)

10 実施例 7 2

3-クロロ-4-[4-(N, N-ジベンジルアミノ)フェノキシ]安息香酸

融点 183~184°C

NMR (CDCl₃)

15 δ : 4.66(4H, s), 6.71-6.74(2H, m), 6.80(1H, d, J=8.8Hz), 6.88-
6.91(2H, m), 7.25-7.28(6H, m), 7.32-7.36(4H, m), 7.84-7.86
(1H, m), 8.16(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 7 3

3-メトキシ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸

20 融点 201~203°C

元素分析値 (C₂₀H₁₈O₄ として)

C(%) H(%)

理論値 74.99 5.03

実験値 74.94 5.02

25 NMR (DMSO-d₆)

δ : 3.85(3H, s), 7.02(2H, d), 7.09(1H, d), 7.34(1H, t), 7.45(2H,

101

dd), 7.5-7.7(6H, m), 12.98(1H, s)

MS : m/z 320(M⁺)

実施例 7 4

3-シアノ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸

5 融点 214~216°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.04(1H, d), 7.3-7.4(3H, m), 7.49(2H, dd), 7.70(2H, d),
7.81(2H, d), 8.16(1H, dd), 8.36(1H, d), 13.36(1H, s)

実施例 7 5

10 水冷下、アニリン(279mg, 3.00mmol)、ジクロロメタン(5ml)の溶液に無水トリフルオロ酢酸(693mg, 3.3mmol)を加え、15分間攪拌した後、減圧下濃縮してトリフルオロアセトアニリドの白色固体を得た。これとエチル4-(4-ブロモメチルフェノキシ)-3-クロロベンゾエート(1.00g, 2.70mmol)、炭酸カリウム(830mg, 6.0mmol)、アセトン(4ml)の混合物を加熱還流下、4時間攪拌した後、放冷した。反応混合物に水を加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣にエタノール(2ml)、ジオキサン(5ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、室温下3日間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を1N塩酸でpH3に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=3:7)で精製して、4-(4-アニリノメチルフェノキシ)-3-クロロ安息香酸(293mg, 0.828mmol, 58%)を無色結晶として得た。

102

融点 141～142°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 4.26(2H, s), 6.22(1H, s), 6.50(1H, t), 6.58(2H, d), 6.97

(1H, d), 7.0-7.1(4H, m), 7.42(2H, d), 7.86(1H, dd), 8.03

5 (1H, d)

実施例 76

アルゴン雰囲気下、4-(4-アニリノメチルフェノキシ)-3-クロロ安息香酸 (177 mg, 0.500 mmol) と N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合物に水素化ナトリウム (44 mg, 1.1 mmol) を加え、室温下 10 分間攪拌した後、臭化ベンジル (188 mg, 1.10 mmol) を加え、80°Cで 28 時間攪拌した。放冷後、反応混合物を水と 1 N 塩酸で pH 3 に調整し、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣にジオキサン (1.5 ml)、メタノール (1 ml) および 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加え、室温下 1.5 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を 1 N 塩酸で pH 3 に調整し、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: エタノール = 96:4、次に 92:8) で精製して 4-[4-(N-ベンジルアニリノメチル)フェノキシ]-3-クロロ安息香酸 (109 mg, 0.246 mmol, 49%) を無色結晶として得た。

融点 62～64°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 4.70(2H, s), 6.59(1H, t), 6.68(2H, d), 6.97(1H, d), 7.0-7.1

103

(4H, m), 7.2-7.3(3H, m), 7.3-7.4(4H, m), 7.86(1H, dd),
8.03(1H, d)

製造例 1 (2) と同様にして実施例 7 7 ~ 8 1 の化合物を得た。

実施例 7 7

5 4-(4-tert-ブチルフェノキシ)-3-クロロ安息香酸

融点 158~159°C

NMR (CDCl₃)

δ : 1.34(9H, s), 6.88(1H, d, J=8.5Hz), 7.00(2H, d, J=8.6Hz),
7.41(2H, d, J=8.6Hz), 7.89(1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 8.20(1H, d,
J=2.4Hz)

実施例 7 8

3-クロロ-4-(4-ヨードフェノキシ)安息香酸

融点 158~159°C

NMR (CDCl₃)

15 δ : 6.80-6.84(2H, m), 6.93(1H, d, J=8.8Hz), 7.68-7.72(2H, m),
7.93-7.96(1H, m), 8.22(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 7 9

4-(4-ベンジルチオフェノキシ)-3-クロロ安息香酸

融点 149~151°C

20 NMR (CDCl₃)

δ : 4.09(2H, s), 6.87(1H, d, J=8.8Hz), 6.94(2H, d, J=8.3Hz),
7.21-7.29(5H, m), 7.33(2H, d, J=8.3Hz), 7.92(1H, dd, J=8.8,
2.0Hz), 8.21(1H, d, J=2.4Hz)

実施例 8 0

25 3-クロロ-4-(3,4,5-トリメトキシフェノキシ)安息香酸

融点 202~203°C

104

NMR (DMSO-d₆)

δ : 3.68(3H, s), 3.76(6H, s), 6.51(2H, s), 6.98(1H, d, J=8.3Hz),
7.85-7.87(1H, m), 8.03(1H, d, J=2.4Hz), 13.13(1H, br)

実施例 8 1

5 4-(4-ビフェニルオキシ)-2-クロロ安息香酸

融点 219~220°C

NMR (DMSO-d₆)

10 δ : 6.97(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.06(1H, d, J=2.4Hz), 7.17(2H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.45(2H, t, J=7.5Hz),
7.61(2H, dd, J=7.3, 1.0Hz), 7.67(2H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.90
(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 2 と同様にして以下の実施例 8 2~8 4 の化合物を得た。

実施例 8 2

15 4-[4-(1-アダマンチル)フェノキシ]-3-クロロ安息
香酸

融点 251~252°C

NMR (DMSO-d₆)

20 δ : 1.70-1.77(6H, m), 1.86(6H, d, J=2.4Hz), 2.06(3H, br), 6.97
(1H, d, J=8.8Hz), 7.02-7.05(2H, m), 7.40-7.43(2H, m), 7.85
-7.88(1H, m), 8.04(1H, d, J=2.0Hz), 13.17(1H, br)

実施例 8 3

4-[(4-ビフェニルオキシ)メチル]安息香酸

融点 260~261°C

NMR (DMSO-d₆)

25 δ : 5.26(2H, s), 7.06-7.19(2H, m), 7.28-7.66(9H, m), 7.99(2H, d, J=8.4Hz)

105

実施例 8 4

3-フェノキシ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸

融点 203~204°C

NMR (DMSO-d₆)

5 δ : 7.02(1H, d, J=8.0Hz), 7.10-7.16(3H, m), 7.19(1H, d, J=8.8Hz),
 7.33-7.47(5H, m), 7.56(1H, d, J=2.0Hz), 7.63-7.69(4H, m),
 7.78(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 13.05(1H, s)

製造例 1 (2) と同様にして以下の化合物 (実施例 8 5~8 8) を得た。

10 実施例 8 5

3-クロロ-4-[4-(フェニルアセチル)フェノキシ]安息香酸

融点 168~169°C

NMR (DMSO-d₆)

15 δ : 4.37(2H, s), 7.12-7.16(2H, m), 7.22-7.34(6H, m), 7.94-7.96(1H, m), 8.10-8.13(3H, m), 13.33(1H, br)

実施例 8 6

4-(4-フェニルフェノキシ)-3-トリフルオロメチル安息香酸

20 融点 209~211°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 7.14(1H, d, J=9.5Hz), 7.26(2H, d, J=8.5Hz), 7.38(1H, t, J=7.0Hz), 7.48(2H, dd, J=8.0, 7.5Hz), 7.68(2H, d, J=8.0Hz),
 7.78(2H, d, J=8.5Hz), 8.19(1H, d, J=8.5Hz), 8.25(1H, s),
 13.32(1H, brs)

25 実施例 8 7

3-クロロ-4-[4-(1-フェニルエチルチオ)フェノキシ]安息香酸

融点 111~111.5°C

NMR (CDCl₃)

5 δ : 1.64(3H, d, J=6.8Hz), 4.29(1H, q, J=6.8Hz), 6.85(1H, d, J=8.8Hz), 6.89(2H, dt, J=8.8, 2.5Hz), 7.19-7.30(7H, m), 7.92(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.21(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 8 8

3-クロロ-4-フェノキシ安息香酸

10 融点 145~150°C

NMR (CDCl₃)

δ : 6.89(1H, d, J=8.4Hz), 7.04(2H, d, J=8.8Hz), 7.23(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=8.2Hz), 7.91(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.22(1H, d, J=2.0Hz)

15 実施例 1 と同様にして以下の化合物（実施例 8 9-9 2）を得た。

実施例 8 9

4-(4-アニリノ)フェノキシ-3-クロロ安息香酸

融点 196~197°C

NMR (CDCl₃)

20 δ : 6.87(1H, d, J=8.7Hz), 6.95(1H, t, J=7.3Hz), 6.99-7.02(2H, m), 7.06(2H, d, J=7.8Hz), 7.10-7.13(2H, m), 7.27-7.31(3H, m), 7.89(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.20(1H, d, J=2.4Hz)

実施例 9 0

3-クロロ-4-[4-(N-メチルアニリノ)フェノキシ]安息香酸

融点 133~134°C

NMR (CDCl₃)

δ : 3.32(3H, s), 6.88(1H, d, J=8.8Hz), 6.95-7.05(7H, m), 7.27-7.31(2H, m), 7.89-7.92(1H, m), 8.20(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 9 1

5 3-クロロ-4-(4-メチルフェノキシ)安息香酸

NMR (CDCl₃)

δ : 2.37(3H, s), 6.84(1H, d), 6.97(2H, d), 7.21(2H, d), 7.88(1H, dd), 8.20(1H, d)

MS : m/z 262(M⁺)

10 実施例 9 2

3-クロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)安息香酸

NMR (DMSO-d₆)

δ : 3.78(3H, s), 6.86(1H, d), 7.02(2H, d), 7.11(2H, d), 7.83(1H, dd), 8.02(1H, d), 13.11(1H, s)

15 MS : m/z 278(M⁺)

実施例 2 と同様にして以下の化合物（実施例 9 3～106）を得た。

実施例 9 3

2, 3-ジメチル-4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸

20 融点 116～117°C

NMR (CDCl₃)

δ : 1.7-2.0(4H, m), 2.20(3H, s), 2.58(3H, s), 2.6-2.8(2H, m), 3.9-4.1(2H, m), 6.71(1H, d), 7.1-7.5(5H, m), 7.91(2H, d)

実施例 9 4

25 4-(5-フェニルペンチルオキシ)安息香酸

融点 150～151°C

N M R (CDCl₃)

δ : 1.4-2.0(6H, m), 2.66(2H, t), 4.02(2H, t), 6.8-7.0(2H, m),
7.0-7.5(5H, m), 7.9-8.2(2H, m)

実施例 9 5

5 4-(4-フェニルベンジルオキシ)安息香酸

融点 201~203°C

N M R (DMSO-d₆)

δ : 5.24(2H, s), 7.13(2H, d), 7.37(1H, t), 7.47(2H, t), 7.55
(2H, d), 7.69(4H, t), 7.90(2H, d), 12.63(1H, s)

10 実施例 9 6

4-(4-イソブチル- α -プロピルベンジルオキシ)安息香酸

融点 108~109°C

N M R (CDCl₃)

15 δ : 0.87(6H, d), 0.94(3H, t), 1.3-1.6(2H, m), 1.7-1.9(2H, m),
1.9-2.1(1H, m), 2.43(2H, d), 5.15(1H, dd), 6.8-6.9(2H, m),
7.09(2H, d), 7.21(2H, d), 7.9-8.0(2H, m)

実施例 9 7

4-(6-フェニルヘキシルオキシ)安息香酸

融点 97~98°C

20 N M R (CDCl₃)

δ : 1.35-1.45(2H, m), 1.45-1.65(2H, m), 1.62-1.72(2H, m),
1.75-1.97(2H, m), 2.63(2H, t), 4.01(2H, t), 6.92(2H, d),
7.15-7.21(3H, m), 7.24-7.30(2H, m), 8.05(2H, d)

実施例 9 8

25 4-[3-(4-イソプロピルフェノキシ)プロポキシ]安息香酸

1 0 9

融点 164～165°C

NMR (CDCl₃)

δ : 1.22(6H, d), 2.12-2.45(2H, m), 2.70-3.08(1H, m), 4.14(2H, t), 4.21(2H, t), 6.83(2H, d), 6.95(2H, d), 7.14(2H, d),

5 8.05(2H, d)

実施例 9 9

4 - (4-フェノキシブトキシ) 安息香酸

融点 161～162°C

NMR (CDCl₃)

10 δ : 1.80-2.20(4H, m), 4.04(2H, t), 4.12(2H, t), 6.78-7.08(5H, m), 7.10-7.45(3H, m), 8.10(2H, d)

実施例 10 0

4 - [4 - (4-イソプロピルフェノキシ) ブトキシ] 安息香酸

融点 185～186°C

15 NMR (CDCl₃)

δ : 1.22(6H, d), 1.80-2.10(4H, m), 2.65-3.15(1H, m), 4.03(2H, t), 4.10(2H, t), 6.84(2H, d), 6.92(2H, d), 7.14(2H, d), 8.00(2H, d)

実施例 10 1

20 4 - (5-フェノキシペンチルオキシ) 安息香酸

融点 125～126°C

NMR (CDCl₃)

δ : 1.30-2.10(6H, m), 4.00(2H, t), 4.06(2H, t), 6.85-6.98(5H, m), 7.20-7.37(2H, m), 8.06(2H, d), 9.00-10.40(1H, br)

25 実施例 10 2

4 - [5 - (4-イソプロピルフェノキシ) ペンチルオキシ] 安

110

息香酸

融点 129~130°C

NMR (CDCl₃)

δ : 1.22(6H, d), 1.45-2.10(6H, m), 2.65-3.10(1H, m), 3.98(2H,

5 t), 4.05(2H, t), 6.41(2H, d), 7.03(2H, d), 7.22(2H, d)

実施例 103

4-(6-フェノキシヘキシルオキシ) 安息香酸

融点 148~149°C

NMR (CDCl₃)

10 δ : 1.38-2.10(8H, m), 3.98(2H, t), 4.11(2H, t), 6.60-7.10(5H,

m), 7.15-7.42(2H, m), 8.08(2H, d)

実施例 104

4-(7-フェノキシヘプチルオキシ) 安息香酸

融点 112~113°C

15 NMR (CDCl₃)

δ : 1.18-2.08(10H, m), 3.96(2H, t), 4.03(2H, t), 6.80-7.08(5H,

m), 7.18-7.50(2H, m), 8.08(2H, d)

実施例 105

4-(8-フェノキシオクチルオキシ) 安息香酸

20 融点 108~109°C

NMR (CDCl₃)

δ : 1.18-2.00(12H, m), 3.96(2H, t), 4.03(2H, t), 6.80-7.05(5H,

m), 7.18-7.30(2H, m), 8.06(2H, d)

実施例 106

25 4-(4-イソブチルベンジルオキシ) 安息香酸

MS : m/z 284(M⁺)

1 1 1

NMR (CDCl₃)

δ : 0.90(6H, d), 1.87(1H, m), 2.49(2H, d), 5.11(2H, s), 7.04
(2H, d), 7.19(2H, d), 7.36(2H, d), 8.08(2H, d)

5 製造例 1 (2) と同様にして以下の化合物 (実施例 107~108)

を得た。

実施例 107

2, 6-ジメチル-4-(4-フェニルブトキシ) 安息香酸

MS : m/z 298(M⁺)

NMR (CDCl₃)

10 δ : 1.7-1.9(4H, m), 2.24(2H, t), 2.5-2.7(2H, m), 3.8-4.0(2H, m),
6.44(2H, s), 7.0-7.4(5H, m), 8.12(1H, m)

実施例 108

3-メチル-4-(4-フェニルブトキシ) 安息香酸

融点 121~122°C

NMR (CDCl₃)

δ : 1.8-1.9(4H, m), 2.25(3H, s), 2.71(2H, t), 4.04(2H, t),
6.81(1H, d), 7.1-7.4(5H, m), 7.89(1H, d), 7.94(1H, dd)

15 実施例 2 と同様にして以下の化合物 (実施例 109~110) を
得た。

実施例 109

3-エトキシ-4-(4-フェニルフェノキシ) 安息香酸

融点 194~196°C

NMR (DMSO-d₆)

δ : 1.24(t, 3H, J=6.7Hz), 4.11(q, 2H, J=6.7Hz), 7.05(d, 2H, J=
8.5Hz), 7.08(d, 1H, J=8.6Hz), 7.34(t, 1H, J=7.3Hz), 7.45
(dd, 2H, J=7.9, 7.3Hz), 7.5-7.7(m, 6H), 12.95(br, 1H)

実施例 110

3-イソプロポキシ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸
融点 191~192°C

NMR (DMSO-d₆)

5 δ : 1.19(d, 6H, J=5.9Hz), 4.64(m, 1H), 7.03(d, 2H, J=8.8Hz),
7.10(d, 1H, J=8.3Hz), 7.34(t, 1H, J=7.3Hz), 7.45(dd, 2H, J=7.8, 7.3Hz),
7.58(dd, 1H, J=8.3, 2.0Hz), 7.6-7.7(m, 5H),
12.96(br, 1H)

実施例 111

10 エチル 3-メトキシ-4-((E)-2-フェニルビニル)フェノキシベンゾエート (103mg, 0.275mmol)、四塩化炭素 (1.5ml) の混合物に攪拌下室温で 1M 臭素四塩化炭素溶液 (0.30ml, 0.30mmol) を 10 分間かけて加えた。反応混合物を 20 分間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、反応生成物を 15 クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して無色結晶 9.8mgを得た。得られた結晶 9.0mg にエタノール、水酸化カリウム (0.56g, 10mmol) を加え、室温下 5.5 時間攪拌した後、65°C で 2 日間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、1N 塩酸を加え pH 1 以下に調整し、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: エタノール = 95:5) で精製して黄色結晶 4.8mgを得た。得られた結晶 3.0mg をエタノール 20 で再結晶し 3-メトキシ-4-(4-フェニルエチルフェノキシ)安息香酸 (1.6mg, 0.046mmol, 29%) を黄色結晶として得た。

1 1 3

融点 185-187°C

NMR (CDCl₃)

δ : 3.93(s, 3H), 6.9-7.0(m, 3H), 7.3-7.4(m, 3H), 7.4-7.6(m, 4H),
7.7-7.8(m, 2H)

5 実施例 2 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 112

3-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸

融点 173°C

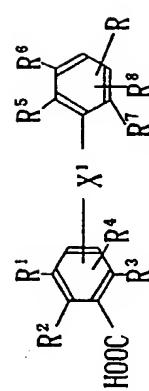
NMR (DMSO-d₆)

10 δ : 7.16(d, 2H, J=8.5Hz), 7.34-7.37(m, 2H), 7.45-7.49(m, 3H),
7.55(t, 1H, J=8.0Hz), 7.67(d, 2H, J=7.5Hz), 7.71-7.73(m, 3H),
13.11(br, 1H)

以下表 9 に実施例で得られた化合物の構造を示す。

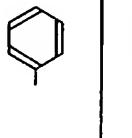
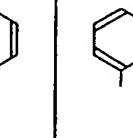
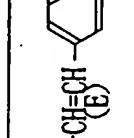
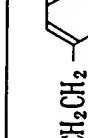
1 1 4

表 9



実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X'	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
1	H	H	H	H	P-	H	H	H	H	p- -CH²CH ₃
2	H	H	H	H	P-	O	H	H	H	p- -CH=CH- (Z)phenyl
3	H	H	H	H	P-	O	H	H	H	p- -CH ₂ CH ₂ - phenyl
4	H	H	H	H	P-	O	H	H	H	m- phenyl
5	H	H	H	H	P-	O	H	H	H	p- -C ₆ H ₅ -

115

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X'	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
6	H	H	H	H	p-	H	H	H	H	
7	H	H	H	H	p-	NH	H	H	H	
8	H	H	H	H	p-	N<CH ₃	H	H	H	
9	F	H	H	F	m-	p-	O	H	H	
10	CH ₃	H	H	H	p-	H	O	H	H	
11	CH ₃	H	H	H	p-	H	O	H	H	

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
12	H	H	H	H	p-	H	H	H	H	p- OCH ₂ -iBu
13	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- NHCH ₂ - C ₆ H ₄
14	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- N<CH ₃ CH ₂ -C ₆ H ₄
15	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -CH=CH- C ₆ H ₄
16	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -CH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₄
17	OH	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -CH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₄

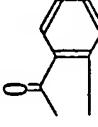
実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
18	O(CH ₂) ₃ COOH	H	H	H	p-	H	H	H	H	p- -CH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₅
19	H	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -CH ₂ O- C ₆ H ₅
20	COOH	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -C ₆ H ₅
21	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -CH ₂ O- C ₆ H ₅
22	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -Cl -C ₆ H ₅
23	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -CH ₂ O- C ₆ H ₅

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
24	Cl	H	H	H	p-	H	H	H	H	p- CH ₃ -CH ₂ O- -CH ₂ O-
25	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- CH ₃ -CH ₂ O- -CH ₂ O-
26	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ O- -CH ₂ O-
27	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ O- -CH ₂ O-
28	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -CH ₂ S- -CH ₂ S-
29	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- Cl -OCH ₂

1 1 9

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
30	Cl	H	H	H	p-	H	H	H	H	p-CH ₃
31	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p-Cl
32	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p-CH ₃
33	H	H	H	H	p-	O	H	H	H	p-OCH ₃
34	NO ₂	H	H	H	p-	O	H	H	H	p-phenyl
35	NH ₃ ·Cl ^o	H	H	H	p-	O	H	H	H	p-phenyl

120

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
36	H	H	H	H	p-	CH ₃	H	H	H	p- -CH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₅
37	H	H	H	H	p-	H	CH ₃	H	CH ₃	p- -CH=CH- C ₆ H ₅
38	H	H	H	H	p-	H	CH ₃	H	CH ₃	p- -CH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₅
39	H	H	H	H	p-	O	H	H	H	
40	H	H	H	H				H	H	p- Cl
41	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	

1 2 1

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
42	H	H	H	H	p-	O	Cl	H	H	p- 
43	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
44	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
45	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
46	Cl	H	H	H	p-	O	Cl	H	H	p- 
47	Cl	H	H	H	p-	S	H	H	H	p- 

1 2 2

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X'	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
48	Cl	H	H	H	p-	H	H	H	H	p- CH ₃ -0- C ₆ H ₄
49	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- Cl -0- C ₆ H ₄
50	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- CH(CH ₃) ₂ -0- C ₆ H ₄
51	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- CH ₃ -0- C ₆ H ₄
52	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -CH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₄
53	CH ₃	H	H	H	p-	OCH ₂	H	H	H	H

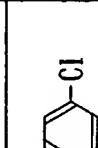
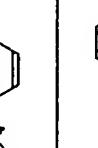
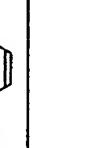
1 2 3

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
54	H	H	H	H	p-	H	H	H	p-	-CH ₂ - 
55	H	H	H	H	p-	O	H	H	p-	-OCH ₂ - 
56	H	H	H	H	p-	O	H	H		
57	F	H	H	H	p-	O	H	H	p-	
58	Br	H	H	H	p-	O	H	H	p-	
59	H	H	H	H	p-	O	H	H	p-	-  -CH ₃

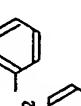
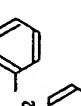
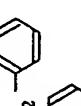
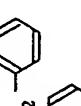
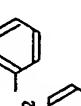
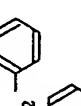
1 2 4

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
60	H	H	H	H	p-	H	H	H	H	p- -Cl
61	H	H	H	H	p-	H	H	H	H	p- -Br
62	H	H	H	H	p-	-CH=CH-	H	H	H	p- -Ph
63	H	H	H	H	p-	-CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	p- -Ph
64	H	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -(CH ₂) ₂ -CH ₂ CH ₃
65	H	H	H	H	p-	CH ₂	H	H	H	p- -Ph

1 2 5

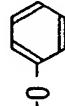
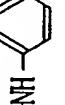
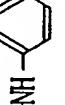
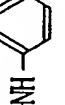
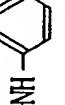
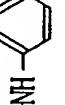
実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
66	H	H	H	H	p-	H	H	H		
67	H	H	H	H	p-	H	H	H		
68	H	H	H	H	p-	H	H	H		
69	H	H	H	H	p-	H	H	H		
70	Cl	H	H	H	p-	O	H	H		
71	Cl	H	H	H	p-	O	H	H		

1 2 6

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X'	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
72	Cl	H	H	H	p-	H	H	H	H	
73	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	H	
74	CN	H	H	H	p-	O	H	H	H	
75	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	
76	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	
77	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	

1 2 7

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X'	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
78	Cl	H	H	H	p-	H	H	H	H	p-
79	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -S-CH ₂ - -C ₆ H ₅
80	Cl	H	H	H	p-	O	H	OCH ₃	H	p- -X ₁ ± p- -OCH ₃
81	H	Cl	H	H	p-	O	H	H	H	p- -C ₆ H ₅
82	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -C ₅ H ₇
83	H	H	H	H	p-	-CH ₂ O-	H	H	H	p- -C ₆ H ₅

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X'	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
84	-0- 	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
85	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
86	CF ₃	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
87	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
88	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	H
89	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 

1 2 9

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X'	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
90	Cl	H	H	H	P-	H	H	H	P-	
91	Cl	H	H	H	P-	O	H	H	P-	
92	Cl	H	H	H	P-	O	H	H	P-	CH ₃
93	CH ₃	CH ₃	H	H	P-	-0(CH ₂) ₄ -	H	H	H	OC ₂ H ₅
94	H	H	H	H	P-	-0(CH ₂) ₅ -	H	H	H	H
95	H	H	H	H	P-	-0CH ₂ -	H	H	H	

1 3 0

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X'	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
96	H	H	H	H	p^- -0-CH- C ₃ H ₇	H	H	H	H	p^- CH ₂ CH< CH ₃
97	H	H	H	H	p^- 0(CH ₂) ₄	H	H	H	H	H
98	H	H	H	H	p^- 0(CH ₂) ₃ O	H	H	H	H	p^- -CH< CH ₃
99	H	H	H	H	p^- 0(CH ₂) ₄ O	H	H	H	H	H
100	H	H	H	H	p^- 0(CH ₂) ₅ O	H	H	H	H	p^- -CH< CH ₃
101	H	H	H	H						H

1 3 1

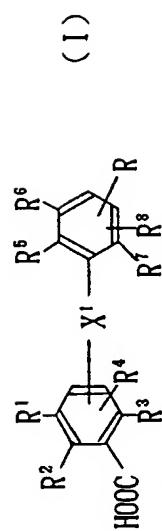
実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
102	H	H	H	H	P- 0(CH ₂) ₆ 0	H	H	H	H	P- -CH<CH ₃
103	H	H	H	H	P- 0(CH ₂) ₆ 0	H	H	H	H	H
104	H	H	H	H	P- -0(CH ₂) ₇ 0	H	H	H	H	H
105	H	H	H	H	P- -0(CH ₂) ₈ 0	H	H	H	H	H
106	H	H	H	H	P- -0CH ₂ -	H	H	H	H	P- -CH ₂ CH<CH ₃
107	H	CH ₃	CH ₃	H	P- -0(CH ₂) ₄ -	H	H	H	H	H

1 3 2

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
108	CH ₃	H	H	H	p- -0(CH ₂) ₄ -	H	H	H	H	H
109	OC ₂ H ₅	H	H	H	p- O	H	H	H	H	p- -C ₆ H ₅ -
110	OCH^{CH} ₃	H	H	H	p- O	H	H	H	H	p- -C ₆ H ₅ -
111	OCH ₃	H	H	H	p- O	H	H	H	H	p- -C≡C-C ₆ H ₅ -
112	H	H	H	H	m- O	H	H	H	H	p- -C ₆ H ₅ -

前記した例示化合物以外に、以下に表の形式を用い、本発明の別の化合物を示す。これらの化合物は、上記の工程図及び実施例中に記載した合成経路と方法、及び通常の当業者によって公知のそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。

1 3 4



実施例番号	(I)								R
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X'	R ⁵	R ⁶	R ⁷	
B-1	Cl	H	H	H	p-	H	H	H	p- -CH ₃
B-2	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	p- -CH ₃
B-3	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	p- -CH ₃
B-4	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	p- -OCH ₃
B-5	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	p- -OCH ₃

1 3 5

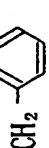
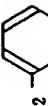
実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
B-6	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-7	Cl	H	Cl	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-8	Cl	Cl	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-9	Cl	H	H	Cl	p-	O	H	H	H	p- 
B-10	Cl	H	Cl	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-11	Cl	H	Cl	H	p-	O	H	H	H	p- 

1 3 6

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X'	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
B-12	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- Cl
B-13	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- Cl
B-14	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- Cl
B-15	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	H	p-OCH ₃
B-16	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	H	p-Cl
B-17	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	H	p-CH ₃

1 3 7

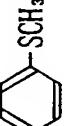
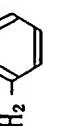
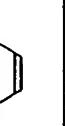
実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
B-18	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-19	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-20	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-21	OCH ₃	H	H	Cl	p-	O	H	H	H	p- 
B-22	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-23	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 

実施例 番 号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
B-24	OCH ₃	H	H	H	p-	H	H	H	p-	
B-25	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	p-	
B-26	OCH ₃	H	H	H	p-	O	H	H	p-	
B-27	Cl	H	H	H	p-	O	H	H	p-	
B-28	F	H	H	H	p-	O	H	H	p-	F
B-29	F	H	H	H	p-	O	H	H	p-	OCH ₃

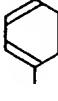
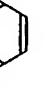
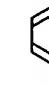
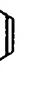
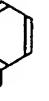
1 3 9

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
B-30	F	H	H	H	p-	O	H	H	H	p-Cl
B-31	F	H	H	H	p-	O	H	H	H	p-CH ₃
B-32	F	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -CH ₃
B-33	F	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -OCH ₃
B-34	F	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -Cl
B-35	F	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- -F

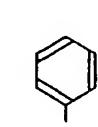
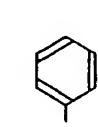
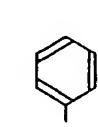
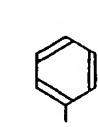
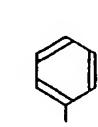
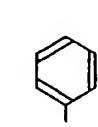
1 4 0

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
B-36	F	H	H	H	p-	H	H	H	H	p- 
B-37	F	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-38	F	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-39	F	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-40	F	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-41	F	H	H	H	p-	O	H	H	H	p- 

1 4 1

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
B-42	H	H	Cl	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-43	H	H	H	Cl	p-	O	H	H	H	p- 
B-44	H	F	H	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-45	H	H	F	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-46	H	H	H	F	p-	O	H	H	H	p- 
B-47	H	OC ₂ H ₅	H	H	p-	O	H	H	H	p- 

1 4 2

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
B-48	H	H	OCH ₃	H	p-	O	H	H	H	p- 
B-49	H	H	H	OCH ₃	p-	O	H	H	H	p- 
B-50	Cl	H	H	H	p-	S	H	H	H	p- 
B-51	F	H	H	H	p-	S	H	H	H	p- 
B-52	OCH ₃	H	H	H	p-	S	H	H	H	p- 
B-53	Cl	H	H	H	p-	S	H	H	H	-CH=CH- 

1 4 3

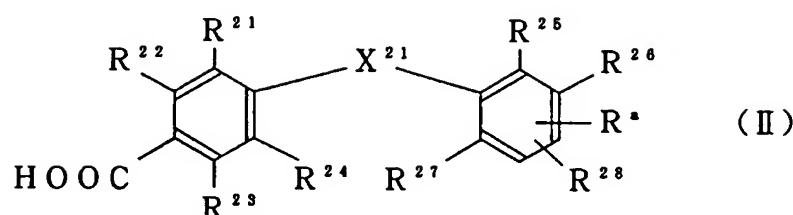
実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
B-54	Cl	H	H	H	p-	H	H	H	H	p- -CH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₅
B-55	Cl	H	H	H	p-	S	H	H	H	p- -O-C ₆ H ₄ -
B-56	Cl	H	H	H	p-	S	H	H	H	p- -S-CH ₂ - C ₆ H ₅
B-57	Cl	H	H	H	p-	S	H	H	H	p- -C ₆ H ₄ -CH ₃
B-58	Cl	H	H	H	p-	S	H	H	H	p- -C ₆ H ₄ -OCH ₃
B-59	Cl	H	H	H	p-	S	H	H	H	p- -C ₆ H ₄ -Cl

1 4 4

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R
B-60	Cl	H	H	H	p-	S	H	H	H	

請求の範囲

1. 一般式(II)



(式中の記号は以下の意味を表わす。

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 及び R^{28} ：同一又は異って、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、トリハロゲノメチル基、カルボキシ低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、又はモノー若しくはジー低級アルキルアミノ基；

X^{21} ：式 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、又は $-O-CH_2-$ で示される基；

R^* ：式 $-R^{30}$ 、 $-A^{22}-R^{30}$ 、 $-X^{22}-R^{30}$ 、 $-A^{22}-X^{22}-R^{30}$ 、 $-X^{22}-A^{23}-R^{30}$ 、 $-A^{22}-X^{22}-A^{23}-R^{30}$ 又は $-COCH_2-R^{30}$ で示される基；

r ：0、1又は2；

R^{29} ：水素原子又は低級アルキル基；

R^{30} ：ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、トリハロゲノメチル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ低

級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基からなる群より選択された一又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族炭素環基；低級アルキル基で置換されていてもよく、架橋されていてもよいシクロアルキル基；

A²²及びA²³：同一又は異って、低級アルキレン基、低級アルケニレン基、又は低級アルキニレン基；

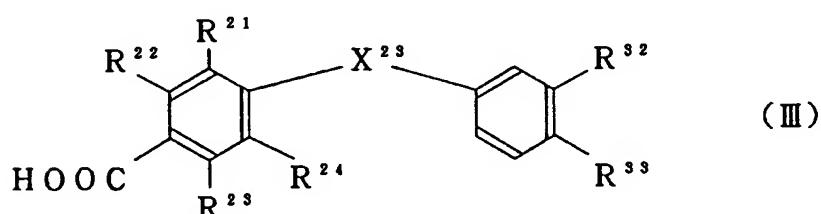
X²²：式-O-、-(O)_t、-S-、又は-N-で示される基；

t：0、1又は2；

R³¹：水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、又は芳香族炭素環基。

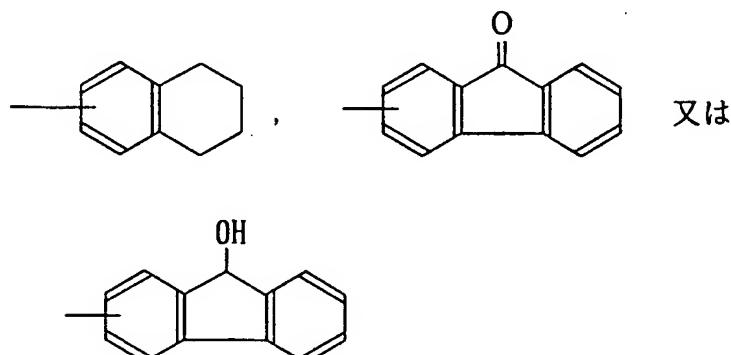
但し、(a)X²¹が式-O-又は-SO₂-で示される基であって、R⁴がp-フェニル基のとき、(b)X²¹が式-O-で示される基であって、R⁴がp-フェノキシ基、p-(p-ヒドロキシフェノキシ)基、p-(p-メトキシフェノキシ)基、又はp-(p-アセチルフェノキシ)基のとき、又は(c)X²¹が式-O-で示される基であって、R⁴がp-(p-クロロフェニルスルホニル)基のとき、R²¹乃至R²⁸の少なくとも一つは水素原子以外の基を意味する。)

で示される安息香酸誘導体、一般式(III)

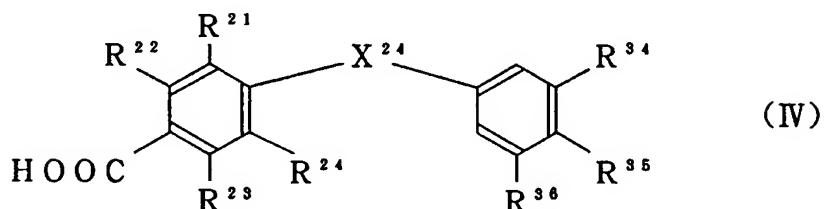


(式中R²¹、R²²、R²³及びR²⁴は前記の意味を有し、他の記号は以下の意味を表わす。

X^{23} : 式 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NH-$ で示される基；
 R^{32} 及び R^{33} : 両者はベンゼン環と共に一体となり、式



で示される縮合環を形成する。)
 で示される安息香酸誘導体及び一般式 (IV)



〔式中、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} は前記の意味を有し、他の記号
 は以下の意味を表わす。

X^{24} : 式 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ で示される基；

R^{34} 、 R^{35} 及び R^{36} : 同一又は異って、水素原子、ハロゲン原子、
 低級アルキル基、又は低級アルコキシ基であって、

(1) 少なくとも 2 つはハロゲン原子、

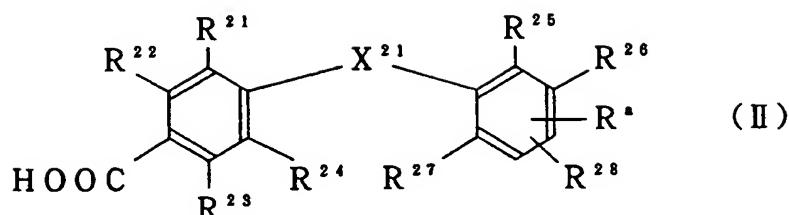
(2) 何れも低級アルコキシ基、又は

(3) R^{21} 乃至 R^{24} の少なくとも 1 つがハロゲン原子を表わす。〕

で示される安息香酸誘導体からなる群より選択された任意の安息
 香酸誘導体またはその製薬学的に許容される塩。

1 4 8

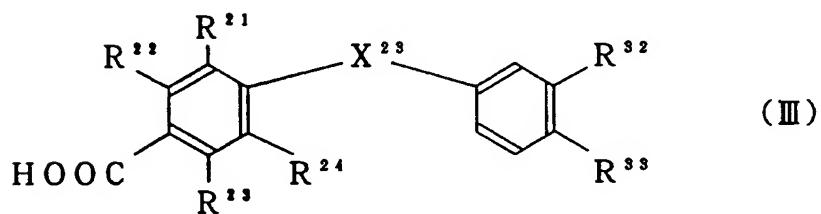
2. 一般式 (II)



(式中の記号は前記の意味を表わす)

で示される安息香酸誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

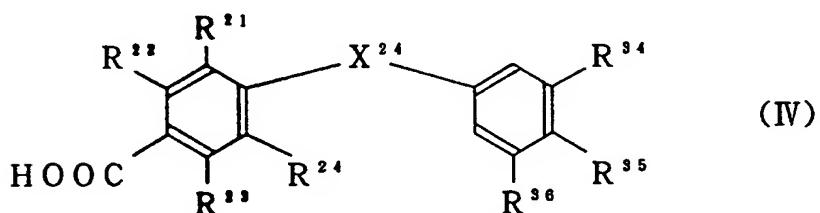
3. 一般式 (III)



(式中の記号は前記の意味を表わす)

で示される安息香酸誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

4. 一般式 (IV)



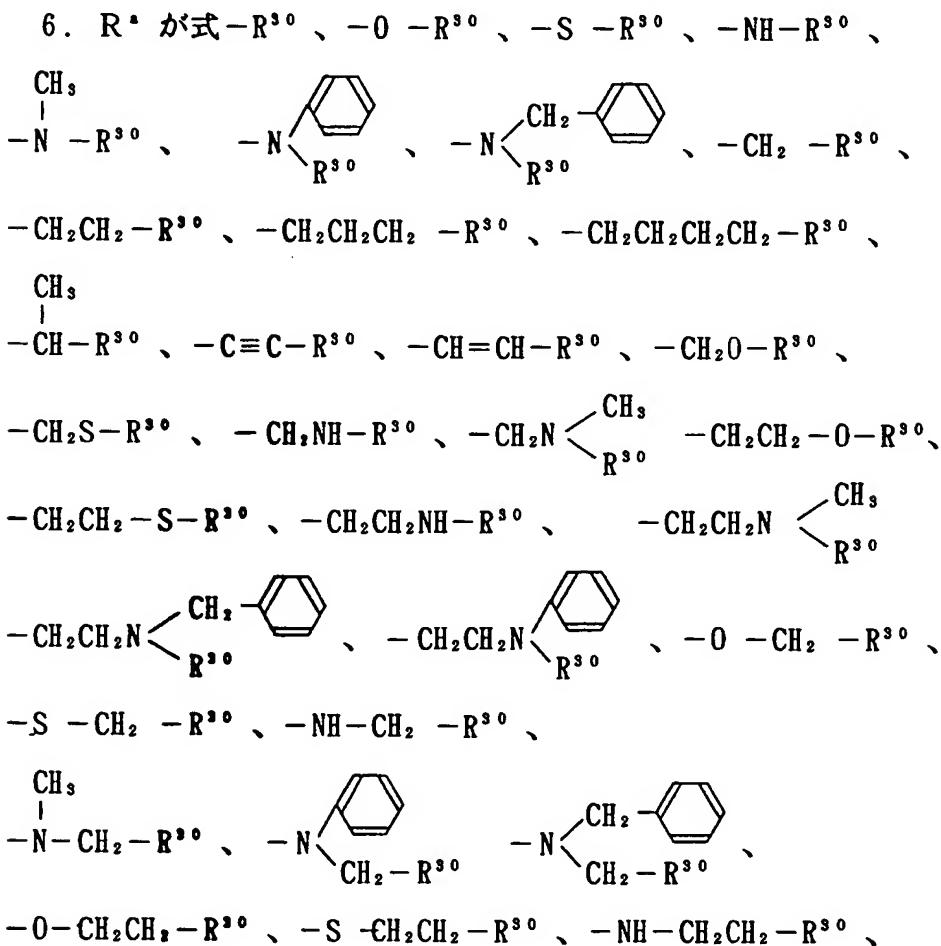
(式中の記号は前記の意味を表わす)

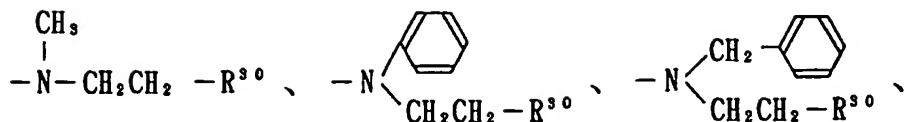
で示される安息香酸誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

5. R^* が式- R^{30} 、- $A^{22}-R^{30}$ 、- $A^{22}-X^{22}-R^{30}$ 、
 - $X^{22}-A^{23}-R^{30}$ 、- $A^{22}-X^{22}-A^{23}-R^{30}$ 又は- $CO-CH_2-$

R^{30} で示される基 (A²²、A²³、X²²は前記の意味を有する)

であり、 R^{30} がハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、トリハロゲノメチル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基からなる群より選択された一又はそれ以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基又はナフチル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよく、架橋されていてもよいシクロアルキル基である請求項2記載の化合物。





又は $-\text{COCH}_2-\text{R}^{30}$ で示される基であって、 R^{30} が請求項5記載の特定の基である請求項5記載の化合物。

7. X^{21} が式 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ (R^{20} は前記の意味を有する)、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ で示される基である請求項 5 又は 6 記載の化合物。

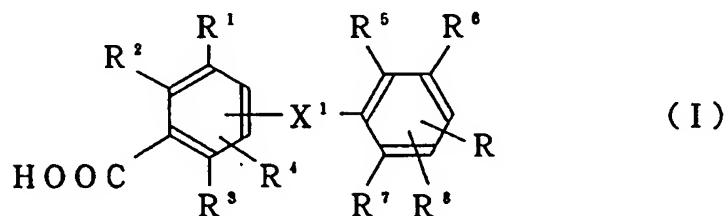
8. X²¹が式-O-又は-S-で示される基である請求項7記載の化合物。

9. X^{2+} が式-O-で示される基である請求項8記載の化合物。

10. R¹ 乃至 R⁸ のいずれか一つが、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、又はニトロ基である請求項 7 記載の化合物。

11. 3-クロロ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸、
3-フルオロ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸若しくは
3-メトキシ-4-(4-フェニルフェノキシ)安息香酸又はその
製薬学的に許容される塩。

12. 一般式 (I)



〔式中の記号は以下の意味を表わす。〕

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 及び R^8 : 同一又は

異って、水素原子又は有機残基；

X^1 : 式 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}-$ 、又は $-\text{(O)}_l-\text{A}^1-\text{(O)}_m-$ で示される基；

R : 水素原子；有機残基；又は式 $-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{A}^2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{X}^2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{A}^2-\text{X}^2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{X}^2-\text{A}^3-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{A}^2-\text{X}^2-\text{A}^3-\text{R}^{10}$ 、又は $-\text{X}^2-\text{A}^2-\text{X}^3-\text{R}^{10}$ で示される基；

n : 0, 1又は2；

R^q : 水素原子又は低級アルキル基；

l 及び m : 同一又は異って、0又は1；

A^1 : 炭素数が1乃至20個のアルキレン基又は低級アルケニレン基；

R^{10} : 置換基を有していてもよい芳香族炭素環基；又は置換基を有していてもよく、架橋されていてもよいシクロアルキル基；

A^2 及び A^3 : 同一又は異って、低級アルキレン基、低級アルケニレン基、又は低級アルキニレン基；

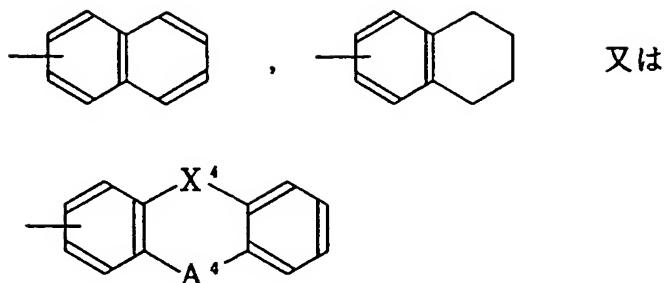
X^2 及び X^3 : 同一又は異って、式 $-\text{O}-$ 、 $-\text{(O)}_q-\text{S}-$ 、 $-\text{(O)}_q-\text{N}-$ 、
又は $-\text{C}=\text{O}$ で示される基；

q : 0, 1又は2；

R^{11} : 水素原子、低級アルキル基、芳香族炭素環基、又はアラルキル基。

但し、 R は水素原子以外の基であるときは X^1 に対し m 位又は p 位に結合するものであり、また R は R^q とベンゼン環と共に一体と

なり、式



で示される縮合環を形成してもよい（ここに、 A^4 は単結合又

はメチレン基を、 X^4 は式 ---C=--- 又は ---C---C--- で示される基を、 R^{12} 及び R^{13} は同一又は異って水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又はヒドロキシ基を意味する）】

で示される安息香酸誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する 5α -レダクターゼ阻害剤。

13. 男性ホルモンの作用に起因する疾患を予防及び／又は治療するための請求項12に記載の化合物(I)又はその製薬学的に許容される塩の使用。

14. 男性ホルモンの作用に起因する疾患が前立腺肥大症又は前立腺癌である請求項13記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP93/00710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int. Cl⁵ C07C63/331, C07C65/24, C07C229/60,
 C07C317/44, C07C323/62, A61K31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07C63/331, C07C65/24, C07C229/60,
 C07C317/44, C07C323/62, A61K31/19

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE (Note: After structure retrieval by Reg. File,
 retrieve by CA. File)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 2-270835 (BASF AG), November 5, 1990 (05. 11. 90), Claim; examples 29 to 41, pages 20 to 21 & EP, A, 386452 & US, A, 5087743	1-2, 5-6
X	JP, A, 2-108656 (Seimi Chemical K.K.), April 20, 1990 (20. 04. 90), Lines 7 to 8, lower left column, page 3 (Family: none)	1-2, 5-7
X	EP, A2, 294035 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), May 6, 1988 (06. 05. 88), Line 51, page 14 to line 25, page 15 & JP, A, 1-139558 & US, A, 4935240	1-2, 5-6
X	EP, A2, 291245 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), May 6, 1988 (06. 05. 88), Lines 24 to 47, page 18 & JP, A, 1-156950 & US, A, 4980372 & DE, G, 3872937	1-2, 5-6
X	JP, A, 63-99036 (Asahi Chemical Industry	1-2, 5-10

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- Special categories of cited documents:
- “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- “E” earlier document but published on or after the international filing date
- “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
August 13, 1993 (13. 08. 93)	August 31, 1993 (31. 08. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00710

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Co., Ltd.), April 30, 1988 (30. 04. 88), Line 13, lower right column, page 4 to line 7, upper right column, page 5 (Family: none)	
X	JP, A, 62-103057 (Asahi Glass Co., Ltd.), May 13, 1987 (13. 05. 87), Line 14, lower left column to line 10, lower right column, page 5 (Family: none)	1-2, 5-7
X	JP, A, 61-165313 (Henkel KGaA.), July 26, 1986 (26. 07. 86), Line 19, upper left column to line 1, upper right column, page 3 & EP, A, 191286 & US, A, 4683244 & DE, A, 3500972	1-2, 5-9
X	GB, A, 1543965 (ALAN FRANCIS HAWKINS, TERENCE LEWIS and IAN JONES), April 11, 1979 (11. 04. 79), Example No. 60 to 63, page 15	1-2, 5-10
X	US, A, 3886162 (Syntex (U. S. A.) Inc.), May 27, 1975 (27. 05. 75), Compounds No. (7)(8) of column 3, lines 10 to 14, column 4, line 56, column 11 to line 50, column 12	1-2, 5-10
X	US, A, 3692828 (Gulf Research & Development Company), September 19, 1972 (19. 09. 72), Example II, column 3	1-2, 5-6
X	US, A, 3965146 (Raychem Corporation), June 22, 1976 (22. 06. 76), Claim 4 & JP, A, 47-29497 & DE, A, 2228609 & US, A, 3914298	1-2, 5-9

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁸ C07C63/331, C07C65/24, C07C229/60,
C07C317/44, C07C323/62, A61K31/19

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁸ C07C63/331, C07C65/24, C07C229/60,
C07C317/44, C07C323/62, A61K31/19

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE (注釈: Reg. Fileにて構造検索後、CA. Fileにて検索)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 2-270835 (BASF AG) 5. 11月. 1990 (05. 11. 90) 特許請求の範囲、第20頁-第21頁の実施例29-41 & EP, A, 386452&US, A, 5087743	1-2, 5-6
X	JP, A, 2-108656 (セイミケミカル株式会社) 20. 4月. 1990 (20. 04. 90) 第3頁左下欄7行-8行(ファミリーなし)	1-2, 5-7

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 08. 93

国際調査報告の発送日

31.08.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

佐々木 秀次

4 H 8 9 3 0

佐々木 秀次

電話番号 03-3581-1101 内線

3443

C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, A 2, 294035 (小野薬品工業株式会社) 6. 5月. 1988 (06. 05. 88) 第14頁51行-第15頁25行 &JP, A, 1-139558&US, A, 4935240	1-2, 5-6
X	EP, A 2, 291245 (小野薬品工業株式会社) 6. 5月. 1988 (06. 05. 88) 第18頁24行-47行&JP, A, 1-156950 &US, A, 4980372&DE, G, 3872937	1-2, 5-6
X	JP, A, 63-99036 (旭化成工業株式会社) 30. 4月. 1988 (30. 04. 88) 第4頁右下欄13行-第5頁右上欄7行(ファミリーなし)	1-2, 5-10
X	JP, A, 62-103057 (旭硝子株式会社) 13. 5月. 1987 (13. 05. 87) 第5頁左下欄14行-同頁右下欄10行(ファミリーなし)	1-2, 5-7
X	JP, A, 61-165313 (ヘンケル・コマンディトゲゼルシャフト アウフ・アクティーン) 26. 7月. 1986 (26. 07. 86) 第3頁左上欄19行-同頁右上欄1行&EP, A, 191286 &US, A, 4683244&DE, A, 3500972	1-2, 5-9
X	GB, A, 1543965 (ALAN FRANCIS HAWKINS, TERENCE LEWIS and IAN JONES) 11. 4月. 1979 (11. 04. 79) 第15頁実施例No. 60-63	1-2, 5-10
X	US, A, 3886162 (Syntex (U. S. A.) Inc.) 27. 5月. 1975 (27. 05. 75) 第3欄化合物番号(7), (8), 第4欄10行-14行, 第11欄56行-第12欄50行	1-2, 5-10
X	US, A, 3692828 (Gulf Research & Development Company) 19. 9月. 1972 (19. 09. 72) 第3欄実施例II	1-2, 5-6
X	US, A, 3965146 (Raychem Corporation) 22. 6月. 1976 (22. 06. 76) 特許請求の範囲第4項&JP, A, 47-29497 &DE, A, 2228609&US, A, 3914298	1-2, 5-9